Neithard Hansche
und
Klaus Schwarzenecker
Diss. Berlin 1983

DISSERTATION

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Eine Testkombination zur Einschätzung der Hyperkoagulabilität -
Bestimmung der Antithrombin III-Aktivität und der heparinneutralisierenden Aktivität im Serum.

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der

Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dipl.med. Neithard Hansche
geb. am 13.12.1953 in Mittenwalde

und

Dipl.med. Klaus Schwarzenecker
geb. am 22.03.1942 in Berlin

Dekan : Prof. Dr.sc.med. H.David

Gutachter : 1. Prof. Dr. H. Heine

2. Dr. sc. E. Ihle

3. Dr. sc. W. Till

Berlin, den 01.11.83

K O N Z E P T I O N

1.	Einleitung	S. 1 - 23
1.1.	Biochemische Vorgänge der Fibrin - bildung und der Fibrinolyse	S. 1 - 6
1.2.	Bedeutung und Vorkommen der Hyper - koagulabilität des Blutes	S. 7 - 8
1.3.	Antithrombin III	S. 9 - 12
1.3.1.	Biochemie des Antithrombin III	
1.3.2.	Wirkung des Antithrombin III	
1.3.3.	Veränderungen des Antithrombin III-Spiegels	
1.3.4.	Antithrombin III als Heparin-Cofaktor	
1.4.	Heparin	S. 12 - 23
1.4.1.	Biochemie des Heparins	
1.4.2.	Wirkung des Heparins	
1.4.2.1.	Funktionelle Eigenschaften des Heparins auf biochemische Systeme des Blutes - Endothelzelle - Fibrinolyse - Fettstoffwechsel - Thrombozyten	
1.4.2.2.	Wirkung des Heparins auf die Blut - gerinnungskaskade - Beeinflussung der Vorphase - Reaktion auf Thrombin	
1.4.3.	Beeinflussung der Heparinwirkung in vivo	
1.4.4.	Heparin als Antithrombotikum - Pharmakokinetik und Indikations - gebiete	
1.4.5.	Neueste Erkenntnisse mit semisynthe - tischen Heparinanaloga	

2.	Zielstellung	S. 24 - 25
3.	Material und Methode	S. 26 - 33
3.1.	Reagenzien	S. 26
3.1.1.	Serumherstellung	
3.1.2.	Rinderplasmaherstellung	
3.1.3.	Thrombinlösung	
3.1.4.	Heparinlösung	
3.2.	Methodisches Vorgehen	S. 27 - 30
3.2.1.	Bestimmung der Antithrombinaktivität	
3.2.1.1.	Bezugskurve	
3.2.2.	Bestimmung der heparinneutralisierenden Aktivität	
3.3.	Probanden	S. 31 - 32
3.4.	Statistische Auswertung	S. 33
4.	Ergebnisse und deren Diskussion	S. 34 - 109
4.1.	Prüfung präanalytischer Test - bedingungen	S. 36 - 40
4.1.1.	Stabilität des Prüfmaterials	
4.1.1.1.	Literaturübersicht	
4.1.1.2.	Langzeitstabilität des Prüfmaterials eines Einzelspenders und Mischserum über 6 Monate	
4.1.1.3.	Verhalten der AT III-Aktivität und der HNA nach Einfrieren und Auftauen	
4.1.1.4.	Einschätzung der präanalytischen Bedingungen	
4.2.	Bestimmung der AT III-Aktivität und der HNA bei der Kontrollgruppe	S. 41 - 54
4.2.1.	Literaturübersicht	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548108_0003

4.2.2. Ermittlung von Normalwerten

4.2.2.1. Ergebnisse und Diskussion der Alters - abhängigkeit

4.2.2.2. Ergebnisse und Diskussion der Geschlechts - abhängigkeit

4.2.2.3. Diskussion der Ergebnisse von AT III- und HNA-Bestimmungen in 2 Altersgruppen

4.2.2.4. Ermittelte AT III-Werte im Serum bei einem Einzelindividuum über einen Zeit - raum von zwei Jahren

4.2.3. Verhalten der AT III-Aktivität im Verlauf des Menstruationszyklus

4.2.3.1. Der normale Menstruationszyklus

4.2.3.2. Verhalten einiger Blutparameter während des Menstruationszyklus

4.2.3.3. AT III-Spiegel im Verlauf eines Men - struationszyklus - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.2.4. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei Probanden der Kontroll - gruppe

4.3. Schwangerschaft S. 55 - 59

4.3.1. Hormonverhalten während der Schwangerschaft

4.3.2. Das hämostatische Potential während der Schwangerschaft

4.3.3. Beziehung zwischen Gravidität, Geburtsverlauf und thrombotischer Komplikationen

4.3.4. AT III und HNA im Verlauf der normalen Schwangerschaft - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.3.5. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei Probanden während der Gravidität

4.4. Bestimmung der AT III-Aktivität und HNA bei Frauen mit oralen Kontrazeptiva S. 60 - 87

4.4.1. OC - Zusammensetzung und Wirkungsweise

4.4.2. Verhalten der Leberfunktion, des Blut - druckes und der Hämostase unter OC-Einnahme

4.4.3. Klassifikation nach Patientenalter

4.4.4. Verhalten der Aktivitäten in Abhängigkeit von der Einnahmedauer der OC
- Problem der Einnahmedauer der OC aus der Sicht der internationalen Literatur
- AT III- und HNA-Verhalten unter OC bei verschiedener Einnahmedauer - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.4.5. Verhalten der Aktivitäten in Abhängigkeit von der Kontrazeptivaart
- Literaturübersicht
- AT III- und HNA-Verhalten unter OC bei verschiedenen Kontrazeptivaarten - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.4.6. Prüfung der klinischen Aussagekraft der Testkombination AT III und HNA bei einer ausgewählten Patientengruppe

4.4.6.1. Verhalten der Aktivitäten der ermittelten Risikogruppe

4.4.6.2. Übersicht über therapeutische Maßnahmen und Laborergebnisse bei der Risikogruppe

4.4.6.2.1. Veränderung des Gerinnungspotentials durch das Zusatzmedikament Falithrom
- Struktur und Wirkungsweise von Falithrom
- Literaturübersicht
- Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.4.6.2.2. Veränderung des Gerinnungspotentials nach Absetzen der Falithrom-Therapie unter OC

4.4.6.2.3. Veränderung des Gerinnungspotentials nach Absetzen der OC

4.4.6.3. Verhalten der Werte anderer Gerinnungs - teste bei den einzelnen Therapiemaßnahmen der Risikogruppe
- Erklärung der einzelnen Gerinnungsteste
- Literaturübersicht
- Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.4.7. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Probanden mit OC

4.5. Frauen mit/ohne OC und mit/ohne Angabe von Varizen in der Eigen- oder Familienanamnese S. 88 - 91

4.5.1. Bedeutung der Varizen für das Gerinnungs - potential

4.5.2. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.5.3. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Probanden mit/ohne Varizen

4.6. Vergleich der Ausgangswerte bei den Aktivitätsbestimmungen mit den Werten nach zweimonatiger Einnahme von OC S. 92 - 93

4.6.1. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.6.2. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Frauen vor und nach zweimonatiger Therapie mit OC

4.7. Prüfung der Testkombination bei verschiedener Patientengruppen S. 94 - 10[illegible]

4.7.1. Leberzirrhose
4.7.1.1. Pathologische Veränderungen
4.7.1.2. Veränderungen des hämostatischen Potentials
4.7.1.3. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.7.2. Prostatacarcinom
4.7.2.1. Pathologie
4.7.2.2. Auswirkungen der Östrogentherapie
4.7.2.3. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

4.7.3. Klinisch manifeste Thrombose

4.7.3.1. Pathologie der Thrombose
4.7.3.2. Häufigkeit des Auftretens der Thrombosen
4.7.3.3. Prädisponierende Risikofaktoren
4.7.3.4. Kasuistik
- Eigene Ergebnisse
- Micristin als Thrombozytenfunktionshemmer

4.7.4. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Patienten mit Leber - zirrhose, Prostatacarcinom und klinisch manifester Thrombose

5. Zusammenfassung S. 110 - 111

6. Schlußbetrachtung S. 112

7. Anhang

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	-	Abbildung
ADP	-	Adenosindiphosphat
α_2-MG	-	Alpha-2-Makroglobulin
AG	-	Altersgruppe
AK	-	Altersklasse
ARG	-	Arginin
ASS	-	Acetylsalizylsäure
AT	-	Antithrombin
ß-TG	-	Beta-Thromboglobulin
BSG	-	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca	-	Calcium
DES	-	Diäthylstilböstrol
E	-	Einstellwert
E/A	-	Einfrieren/Auftauen
EA/FA	-	Eigenanamnese/Familienanamnese
FSH	-	Follikelstimulierendes Hormon
GOT	-	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	-	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GZ	-	Gerinnungszeit
HIS	-	Histidin
HNA	-	Heparinneutralisierende Aktivität
HTCT	-	Heparin-Thrombin-Clotting-Time
HVL	-	Hypophysenvorderlappen
HWZ	-	Halbwertzeit
IUD	-	Intrauterinpessar

KG	-	Kontrollgruppe
K-Zeit	-	Thrombusbildungszeit
LH	-	Lutenisierendes Hormon
LTH	-	Luteotropes Hormon
LYS	-	Lysin
Max.	-	Maximalamplitude
NNR	-	Nebennierenrinde
OC	-	Orale Kontrazeptiva
Pat.	-	Patient
Pf	-	Plättchenfaktor
PG	-	Prostaglandin
PIVKA	-	Protein induced by vitamin K absence
PTT	-	Partielle Thromboplastin-Zeit
r-Zeit	-	Retraktionszeit
RP	-	Rinderplasma
SS	-	Schwangerschaft
SSW	-	Schwangerschaftswoche
SSHA	-	Semi-synthetic-heparin-analogue
T	-	Trimenon
TEG	-	Thrombelastogramm
Th-Rl	-	Thrombinreagenz-Lösung
Th-V	-	Thrombinverdünnung
TVT	-	Tiefe Venenthrombose
TZ	-	Thrombinzeit

1. EINLEITUNG

1.1. Biochemische Vorgänge der Fibrinbildung und der Fibrinolyse

Die Eukoagulabilität des Blutes wird durch das hämo - statische Gleichgewicht von Gerinnung und Fibrinolyse aufrechterhalten. Dabei erlangen gerinnungs- und fibrino - lytischaktive Plasmaproteine mit ihren physiologischen Aktivatoren und Inhibitoren sowie Thrombozyten Bedeutung. Für den Gerinnungsablauf gilt auch heute noch das im Jahr 1905 von Morawitz aufgestellte Grundschema :

Vorphase : Aktivierung des Faktors X über das endogene oder exogene System
1. Phase : Umwandlung von Prothrombin in Thrombin
2. Phase : Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin
3. Phase : Retraktion des Fibringerinnsels

Das unlösliche Fibrin entsteht aus dem löslichen Globulin Fibrinogen unter Einwirkung des Thrombins. Diese Protease spaltet aus dem Fibrinogenmolekül zwei Peptidate ab. Das verbleibende Molekül polymerisiert. Thrombin ist unter physiologischen Bedingungen im Blut nur in seiner un - wirksamen Form, als Prothrombin vorhanden. Dieses wird erst durch einen Prothrombin-Umwandlungsfaktor, auch Thromboplastin genannt, in Gegenwart von Calcium-Ionen in Thrombin umgewandelt (siehe Abb.1).

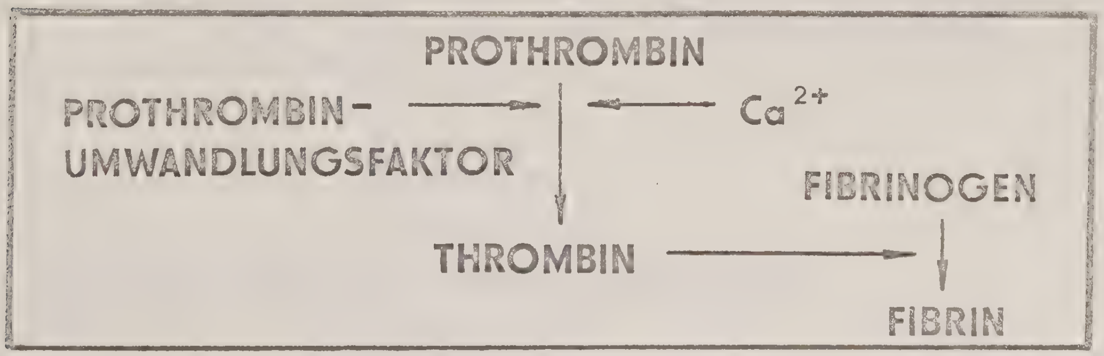


Abb.1 : Prinzip-Schema der Blutgerinnung (Lullies/Trincker 1974)

Die Bildung des Prothrombin-Umwandlungsfaktors kann auf einem endogenen oder exogenen Reaktionsweg erfolgen (siehe Abb.2).

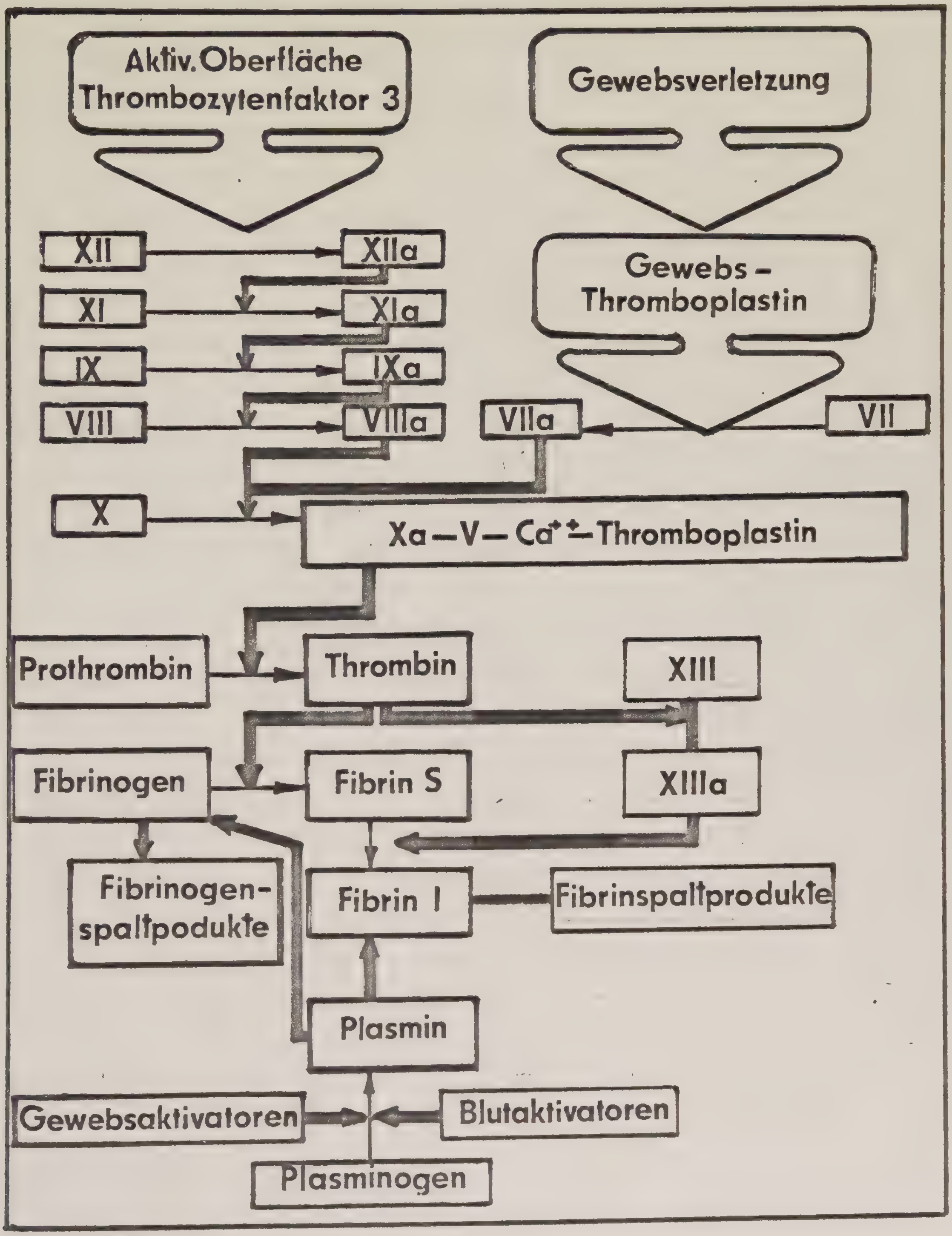


Abb.2 : Blutgerinnung und Fibrinolyse
(Gerinnungs-Diagnostika Boehringer Mannheim)

Im endogenen System scheint der Kontakt des Faktors XII mit nichtblutneutralen Oberflächen, wie Zellfragmenten, Kollagenfasern und arteriosklerotischen Beeten das ausschlaggebende bzw. auslösende Moment der Gerinnung zu sein, wodurch die Aktivierung des Proenzyms erfolgt.
Nach Mac Farlanes Kaskadentheorie erfolgt ein stufenweiser Reaktionsablauf, wobei jeweils ein inaktiver Gerinnungsfaktor von dem vorher aktivierten Gerinnungsfaktor in ein aktives Enzym verwandelt wird. Der Ubergang von der inaktiven in die aktive Form ist ein spezifischer proteolytischer Vorgang, der auf die Spaltung weniger Arginyl-Peptid-Bindungen beschränkt ist. Dabei konnten Komplexbildungen zwischen einzelnen aktivierten Plasmafaktoren und Phospholipiden nachgewiesen werden.
An der weiteren Reaktion im endogenen System sind die Faktoren XI, IX, VIII und X beteiligt.
Für das exogene System gilt die Freisetzung der Gewebsthrombokinase durch Läsion des Gewebes als Startreaktion.
Um diesen Gerinnungsablauf zu gewährleisten, müssen außer den Gewebslipoproteinen wenigstens die Faktoren VII, V und X sowie Calcium-Ionen im Plasma enthalten sein.
Auf der Stufe der Bildung des Prothrombinaktivators, der Aktivierung des Faktors X vereinigen sich endogenes und exogenes System. Faktor X katalysiert bei Anwesenheit von Faktor V, Phospholipiden und Calcium-Ionen die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin.
Thrombin spaltet von den Fibrinogenmolekülen zwei niedermolekulare Polypeptide, die Peptide A und B ab. Die verbliebenen Fibrinmonomere lagern sich zu Polymersträngen zusammen, aus denen durch seitliche Aggregation die Fibrinfibrillen entstehen, die zunächst nur durch Wasserstoffbrücken und hydrophobe Kräfte zusammengchalten werden und unter der Einwirkung des Faktors XIII kovalent vernetzt werden.
In der folgenden Abbildung ist die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin schematisch dargestellt.

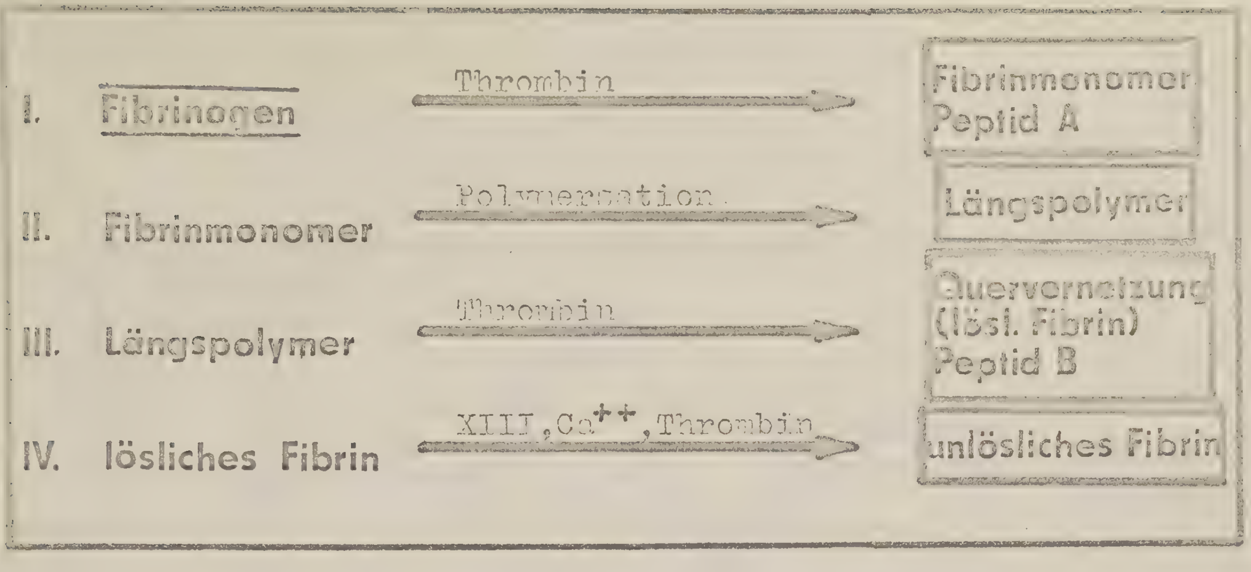


Abb.3 : Fibrinogen - Fibrin - Umwandlung
(Vinazzer 1979)

Durch die Schädigung eines Gefäßes mit seiner für das Blut fremden Oberfläche wird nicht nur das endogene und exogene Gerinnungssystem aktiviert. Besonders an den traumatisch freigelegten subendothelialen und perivasalen kollagenen Bindegewebsfasern bleiben Blutplättchen hängen. Die Plättchenadhäsion gilt als Initialphase der Thrombus - bildung. Diese Phase ist kaum zu unterscheiden von der Aggregation, der sekundären Anhaftung weiterer Plättchen untereinander. Unter Einwirkung von Kollagen und durch das im plasmatischen Gerinnungssystem gebildete Thrombin wird die visköse Metamorphose der Thrombozyten mit ihren Strukturveränderungen und der Freisetzung von gerinnungs - und gefäßaktiven Substanzen eingeleitet. Die Plättchen geben dabei gespeicherte biogene Amine, insbesondere Serotonin und Adrenalin sowie Adeninnukleotide, vorwiegend ADP ab, die ihrerseits eine Aggregation der Plättchen bewirken. Während der viskösen Metamorphose wird auch das Plättchenlipoid verfügbar, das die Prothrombinaktivierung im endogenen System in Gang bringt. Das Thrombosthenin, ein aktinomyosinähnliches Protein der Plättchen bewirkt die Retraktion und Konsolidierung des Blutpfropfes (siehe Abb.4).

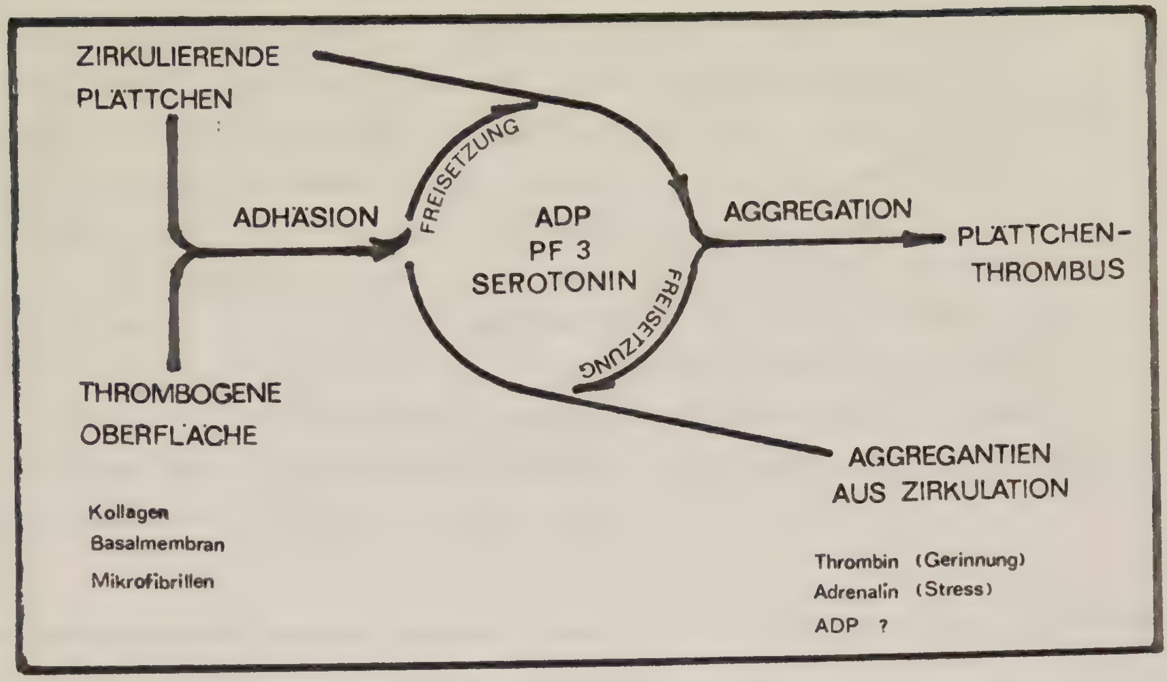


Abb.4 : Mechanismen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation (Baumgartner 1974)

Die grobe Darstellung des Ablaufes der Blutgerinnung würde unvollständig sein, wenn wir nicht auf die im Blutplasma vorhandenen natürlichen Inhibitoren hinweisen würden, die das Gerinnungssystem in seiner Funktion kon - trollieren und eine überschießende Gerinnung vermeiden. Die Hemmung der aktiven Gerinnungsfaktoren trägt wesent - lich zur Aufrechterhaltung des Blutflüssigseins bei und ist ein biochemischer Schutz vor Thrombosen. Von den sechs postulierten Antithrombinen weisen streng genommen nur das AT III und das α_2-Makroglobulin physiologische Inhibi - torwirkung auf, da AT I, II, IV keine eigenständigen Eiweißkörper sind, AT V nur unter pathologischen Bedingun - gen auftritt und AT VI ein Fibrinpolymerisationshemmer ist. Der wichtigste Inhibitor ist das AT III, das in seiner Wirkung durch das wesentlich langsamer reagierende α_2-MG unterstützt wird. Eine geringe Thrombin-Hemmpotenz besitzt auch das α_1-Antitrypsin.

Für den Organismus weiterhin von Bedeutung ist das fibrinolytische System, welches die Auflösung des Fibrinnetzes bewirken kann. Plasmin, das den proteolytischen Abbau des Fibrins bewirkt, ist im zirkulierenden Blut nicht primär vorhanden, sondern wird aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen gebildet. Die Umwandlung des Plasminogens zum Plasmin ist wiederum ein spezifisch proteolytischer Prozeß, der durch Aktivatoren, die aus dem Gewebe freigesetzt oder im Blut gebildet werden, ausgelöst wird (siehe Abb.5). Als Kontrollmechanismen der Fibrinolyse wirken Antiplasmine. Bisher wurden 4 Serumproteine mit Antiplasminaktivität isoliert, α_1-Antitrypsin, α_2-MG, AT III und C_1-Inaktivator.

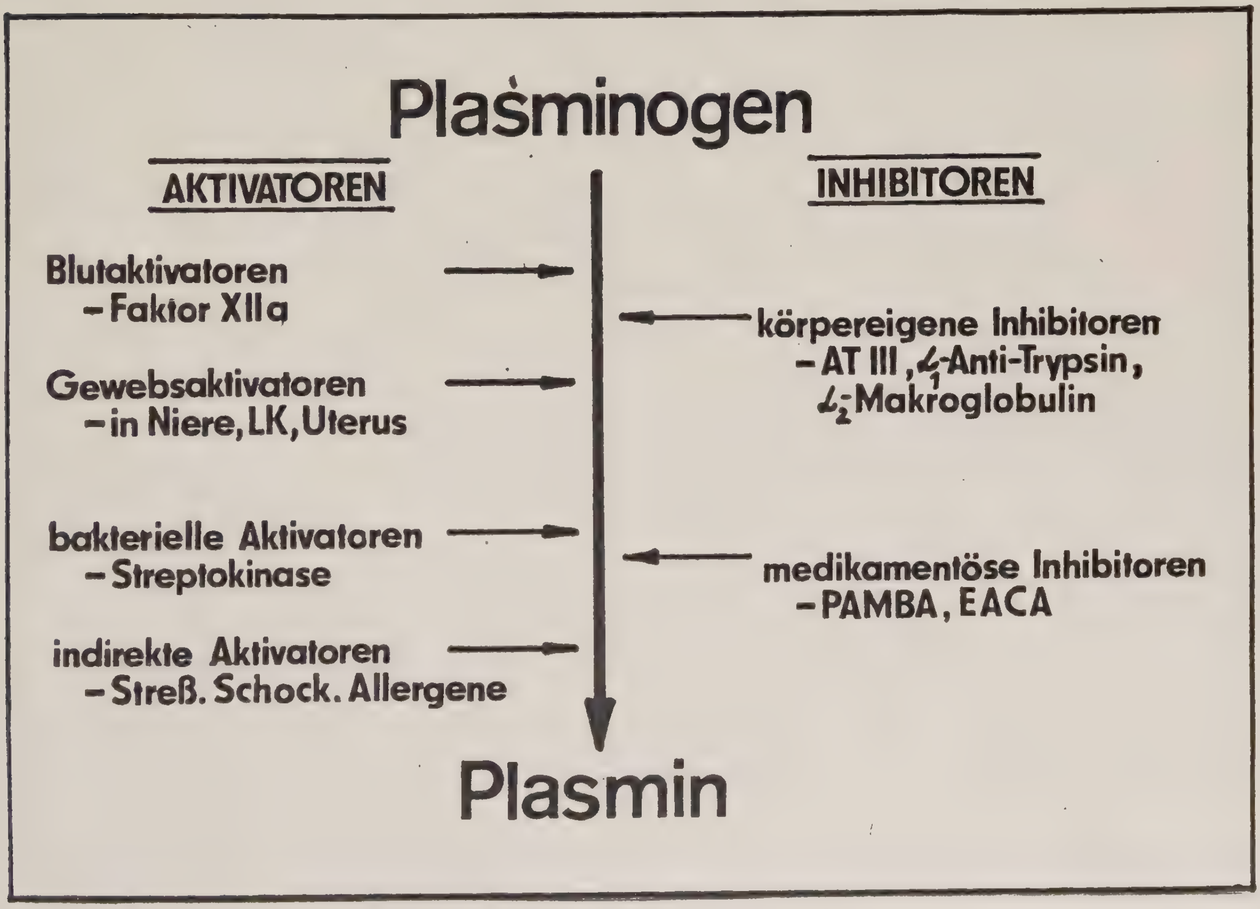


Abb.5 : Plasminogen - Plasmin - Umwandlung
(Vinazzer 1979)

1.2. Bedeutung und Vorkommen der Hyperkoagulabilität des Blutes

Bei Störungen der Blutgerinnung und der Blutstillung kann es einerseits zu einer erhöhten Blutungsneigung [illegible] seits zu einer [illegible] kommen. Während die Ursachen hämorrhagischer Diathesen labor-chemisch gut [illegible] werden können, [illegible] unsere derzeitigen gerinnungsanalytischen Methoden bei der Erfassung der Hyperkoagulabilität noch nicht [illegible].
Die erste Definition der Hyperkoagulabilität wurde vor 300 Jahren durch den [illegible] [illegible] gegeben ([illegible]).
Hyperkoagulabilität kann definiert werden [illegible] [illegible] Status des [illegible] Blutes, welcher eine kleinere Menge von gerinnungshervorrufender Substanz für eine intravasale Gerinnung braucht, als sie benötigt wird, um eine Thrombose bei normalen Patienten zu produzieren (Wessler 1974).
Eine Übergerinnbarkeit ist Ausdruck eines all[illegible] Zustandes des Hämostasesystems [illegible] Hinweis auf [illegible] erwartende [illegible] fall. Eine Hyperkoagulabilität kann [illegible] über einen längeren Zeitraum bestehen, [illegible] und sie kann zu einer [illegible] oder Verbrauchskoagulo-pathie ohne [illegible] intravasalen Gerinnung führen ([illegible]).
Sie ist klinisch [illegible] Entstehung einer thromboembolischen Erkrankung ([illegible]).
Eine Vielzahl von Bedingungen [illegible]
- Carcinome (Arkin 1979, [illegible] 1976, Koppenhagen 1977, Krasi[illegible], [illegible] Cack 1977)
- mit Östrogenen behandelte Prostatacarcinome [illegible] 1976, Dobbs 1980, Marx [illegible], Koller [illegible]
- kongestive Herzkrankheit [illegible]
  Arteriosclerosis obliterans ([illegible])
- postoperativen Status ([illegible])

- Schwangerschaft (Davies 1978, Glavankova 1979, Graeff 1978, King 1980, Kuhn 1971, Wenderlein 1978);
- post partum Status (Aaro 1971, Davies 1978, Klöcking 1975, Kuhn 1971)

stehen in Beziehung mit dem Auftreten einer Hyperkoagula - bilität auf der Basis von in vitro Testen und einer erhöhten Incidence von thrombotischen Phänomenen. Auf eine Veränderung im Sinne einer Hyperkoagulabilität wurde auch nach Einnahme oraler Kontrazeptiva von verschiedenen Autoren hingewiesen (Arkin 1979, Dugdale 1971, Dziemuszewski 1978, Graeff 1977 und 1979, Kaulla 1971 und 1974, Lecompte 1973, Peterson 1970, Schander 1974).

1961 berichtete Jordan über das Auftreten von Pulmonal - embolie bei einer 40-jährigen Frau, bei der eine 4-wöchige Östrogen-Progesteron-Therapie auf Grund einer Endometriose erfolgte. Er wies darauf hin, daß diese hormonellen Mittel zu thromboembolischen Störungen führen können.

In den folgenden Jahren wurden große statistische Studien von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt (Boston Collaborative Drug Surveillance Programme 1973, Collabo - rative group for the study of stroke in young women 1973, Doll 1970, Drill 1972, Inman 1968 und 1970, Ludwig 1971, Vessey 1968, 1969, 1970 und 1973), die eine 4-14 mal höhere Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrate an thromboembo - lischen Ereignissen bei Gebrauch oraler Kontrazeptiva nachwiesen.

Die Bedeutung und die Notwendigkeit der Erforschung und Bestimmung des präthrombotischen Status mit Hilfe labor - chemischer Methoden ergibt sich aus einer Reihe von Gründen, die bereits erwähnt wurden.

1.3. Antithrombin III

1.3.1. Biochemie des Antithrombin III

Das AT III des Blutes spielt bei der Regulierung der Blutgerinnung eine bedeutende Rolle. Es ist ein $_2$-Globulin mit einem Molekulargewicht von ungefähr 65000, das in der Leber synthetisiert und über die Niere ausgeschieden wird. Biochemisch stellt es ein Einketten - Glykoprotein, gebildet aus 425 Aminosäuren und 3 Di - sulfidbrücken dar (siehe Abb.6). Der Kohlenhydratanteil beträgt 13,5 %.

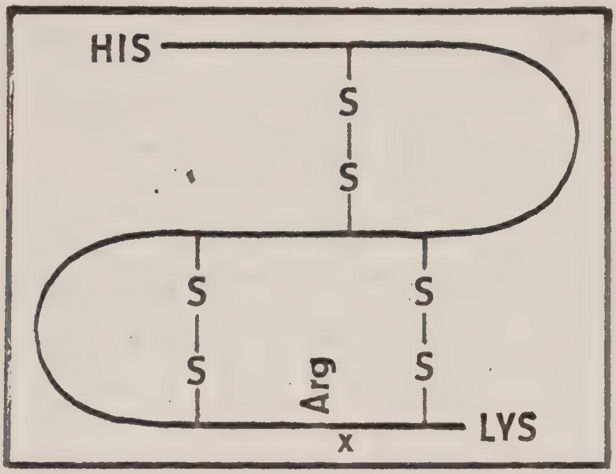


Abb.6 : Antithrombin III (Longas 1980)

Das AT III hat eine Plasmaaktivität von 10 - 15 IU/ml (25°C) und eine Halbwertzeit von ca. 2,8 Tagen.

1.3.2. Wirkung des Antithrombin III

Als Hauptinhibitor des Thrombins im Plasma wird das AT III angesehen (Abildgaard 1967 und 1970, Andreenko 1980, Machovich 1977, Schwick 1973, Seegers 1978). Etwa 50% - 70% der ganzen Antithrombinaktivität wird durch dieses Protein verursacht (Abildgaard 1967, Fagerhol 1970).

Neben dem Thrombin können noch andere aktivierte Gerin - nungsfaktoren, die zu den Serinproteasen gehören, wie z.B. Faktor IXa, Xa, XIa und XIIa (Barrowcliffe 1978, Bleyl 1977, Biggs 1970, Damus 1973, Kurachi 1976, Lagutina 1982, Schwick 1973, Stead 1976, Yin 1975) durch AT III gehemmt werden (siehe Abb.7).

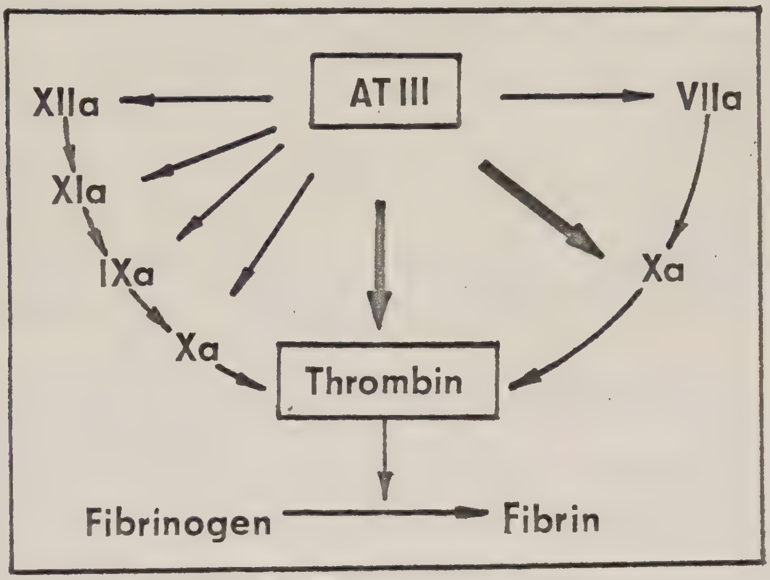


Abb.7 : Inhibitorwirkung von Antithrombin III (Spanuth 1980)

AT III ist somit der wichtigste Inhibitor der intra - vasalen Gerinnung.

1.3.3. Veränderungen des Antithrombin III-Spiegels

Der normale AT III-Spiegel beträgt 80% - 120%.
Eine Verminderung des AT III-Spiegels wurde häufig beobachtet bei :

- angeborenem AT III-Mangel (Häufigkeit in der Gesamt - bevölkerung 1 : 5000)(Egeberg 1965, Mackie 1978, Matsuo 1979, Nagy 1977, Sas 1974 und 1975, Stakakisis 1977);
- Thromboembolie (Abildgaard 1970 und 1977, Kaulla 1970 und 1971, Nagy 1977, O'Brien 1974, Roka 1977);

- im postoperativen Zustand (Collins 1975, Cornely 1978, Nagy 1977, Róka 1977);
- Leberzirrhose (Abildgaard 1970, Hedner 1973, Kaulla 1967 und 1971, Marciniak 1977, Nagy 1977, Róka 1977);
- disseminierter intravasaler Gerinnung (Abildgaard 1970 und 1977, Nagy 1977);
- Myocardinfarkt (O'Brien 1974 und 1975, Ròka 1977);
- und nach dem Gebrauch oraler Kontrazeptiva (Abildgaard 1977, Bounameaux 1978, Davies 1978, Fagerhol 1970, Graeff 1979, Leff 1979, Nagy 1977, Palos 1974).

Erhöhungen des AT III-Spiegels kommen bei angeborenem AT III-Überschuß, Verschlußikterus, Gallengangsobstruktion, akuter Pankreatitis, Diabetis mellitus und primärer Hyper-lipoproteinämie vor (Lasch 1968, Nagy 1977, Zöller 1978).

1.3.4. Antithrombin III als Heparin-Cofaktor

AT III ist für den antikoagulatorischen Effekt des Heparins notwendig. Durch die Wechselwirkung von Heparin mit AT III erfolgt eine Anderung der Tertiärstruktur des AT III - Moleküls, so daß das aktive Zentrum des AT III für die Wechselwirkung mit Thrombin verfügbar wird (siehe Abb.8).

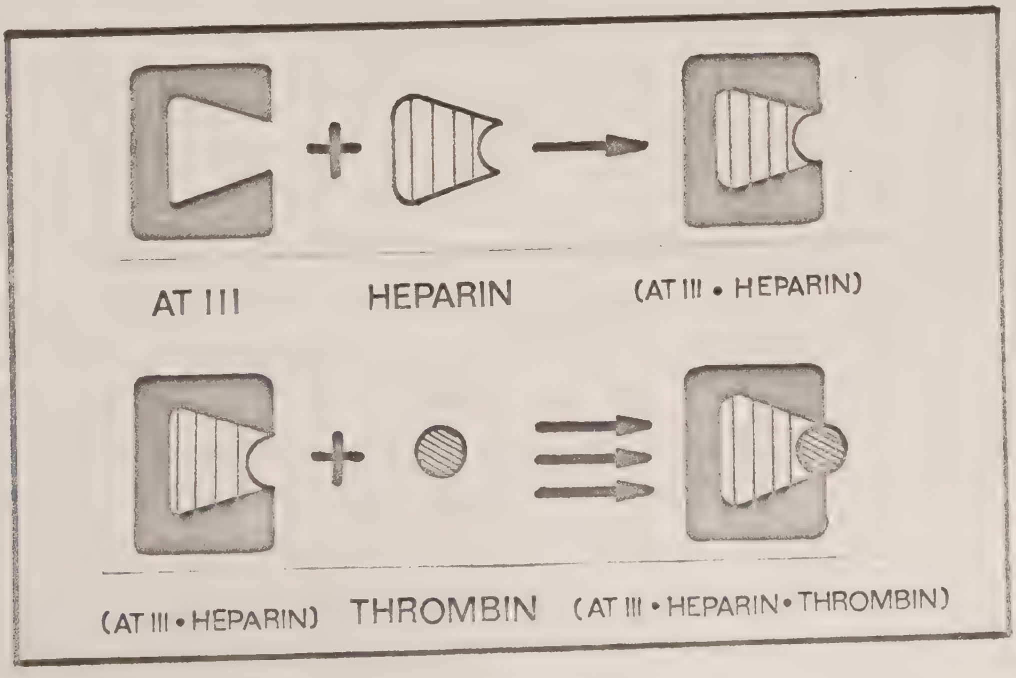


Abb.8 : Komplexbildung von Antithrombin III mit Heparin und Thrombin (Kakkar Sonderdruck)

Sobald dieser AT III-Heparin-Thrombin-Komplex gebildet ist, dissoziiert das Heparinmolekül ab und verbindet sich wieder mit einem Molekül AT III, welches dann mit Thrombin reagieren kann.

1.4. Heparin

Heparin wurde erstmals 1918 von dem Medizinstudenten Mc Lean aus der Leber isoliert und von Howell und Holt ausführlich untersucht. Wegen seiner Herkunft aus der Leber wurde es Heparin genannt. Bereits 1922 erschien das 1. Handelspräparat, es war jedoch sehr teuer und somit praktisch nicht anwendbar. Seine chemischen und physikalischen Eigenschaften wurden erst 1928 von dem Physiologen Howell ausführlich beschrieben. Jorpes klärte 1935 in Stockholm die chemische Struktur des Heparins auf. Seit 1937 wird Heparin zur klinischen Thromboseprophylaxe angewandt.

1.4.1. Biochemie des Heparins

Die Chemie des Heparins ist sehr kompliziert. Heparin ist ein Mukopolysaccharid, das in den Mastzellen gespeichert vorliegt und je nach Spezies besonders in Leber, Lunge und Darm in hoher Konzentration vorkommt. In den Mastzellen bildet es mit Histamin einen Komplex. Heparin besitzt auf Grund seiner Heteropolysaccharidnatur eine unübersichtliche räumliche Struktur und [illegible] exakt wiederzugeben, [illegible] aufbau aufweist. Es ist vielmehr ein Gemisch von Verbindungen mit unterschiedlicher Kettenlänge, die aus gleichartigen, mit [illegible] heiten aufgebaut wird. Heparin ist den [illegible] glykuronanen zuzurechnen und besteht aus Glucuronsäure, Sulfoiduronsäure und Disulfoglykosamin im Verhältnis 1 : 2 : 3. Diese Bausteine sind durch glykosidische Bindungen verknüpft (siehe Abb.9).

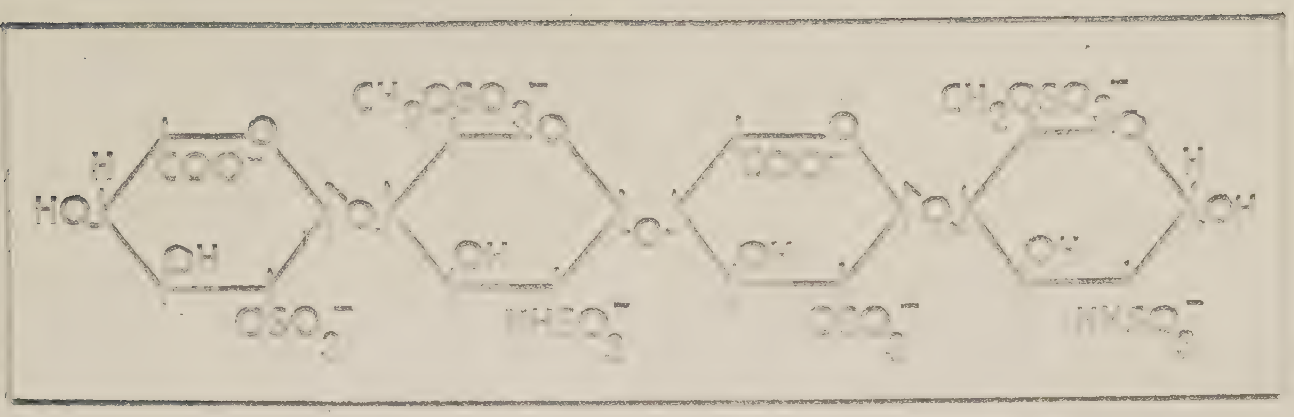


Abb.9 : Vereinfachte Darstellung der Heparinstruktur (Andrassy 1981)

Als wichtige funktionelle Gruppe enthält das Heparin eine größere Anzahl von Sulfatresten. Die Position dieser Sulfatreste sind für die pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von großer Bedeutung. Das trifft besonders für die N-Sulfatgruppe zu. Ihre selektive Abspaltung zieht den Verlust der antikoagulatorischen Wirksamkeit nach sich (Andrassy 1981, Harenberg 1981, Hoffmann 1979, Kiss 1975, Thomas 1981).
Heparin als heterodisperses Heteropolymer läßt sich in Polyacrylamidgel-Elektrophorese in über ein Dutzend Komponenten mit Molekulargewichten zwischen 3000-37000 auftrennen.

1.4.2. Wirkung des Heparins

Heparin hat ein vielfältiges Wirkungsspektrum.
Eine Erklärung dafür ist in seiner polyanionischen Natur zu suchen. Sie stellt die Voraussetzung für seine Fähigkeit dar, mit einer ganzen Reihe körpereigener Stoffe, wie anorganische Kationen, biogene Amine und Proteine, Komplexe zu bilden.

1.4.2.1. Funktionelle Eigenschaften des Heparins auf biochemische Systeme des Blutes

- Endothelzelle

Heparin wird mit großer Avidität von den Zementlinien der Gefäßendothelien gebunden und setzt dann aus den Endo - thelien Glykosaminoglykane, insbesondere Heparansulfat und Dermatansulfat frei (Andrassy 1981, Harenberg 1981). Diese Substanzen haben ihrerseits antikoagulatorische Eigenschaften.

- Fibrinolyse

Heparin wirkt auch auf die Fibrinolyse. Die Wirkung scheint dosisabhängig zu sein, wobei kleine Dosen die spontane Fibrinolyse fördern, während sie durch große Dosen gehemmt wird. Die nach Applikation von Heparin beobachtete [illegible] [illegible] auf einer Freisetzung von Gewebsaktivatoren des [illegible] aus den Endothelzellen [illegible].

- Fettstoffwechsel

Die lipolytische Wirkung von Heparin ist auf die Frei - setzung [illegible] Lipase [illegible] [illegible] [illegible] und Lipoproteine [illegible] [illegible].

- [illegible]

Die unter Heparin [illegible] [illegible] klinisch bedeutsam [illegible] [illegible] Heparin [illegible] aus (Kakkar 1975, Kudrjashov 1979). Dies ist ein [illegible] komplexer Vorgang, da hierbei ein Zusammenhang zwischen dem Lipidstoffwechsel und dem Gerinnungssystem hergestellt wird. Durch die lipolytische Wirkung des Heparins werden im Plasma freie Fettsäuren und Lysolezithin gebildet.

Bei einer Überschreitung der Bindungskapazität des Albumins für die Hydrolyseprodukte kommt es zu ihrer Bindung auf der Plättchenoberfläche und zur Modifikation der Plättchenreaktivität (Hoffmann 1979).
Die Plättchen sind in der Lage, durch die Freisetzung eines in den α-Granula gespeicherten spezifischen Thrombozytenprotein, dem Plättchenfaktor 4 (Arkin 1979, Baker 1979, Brockman 1975, Fukami 1979, Lüscher 1975, Walsh 1974) auch aktiv in die Heparinwirkung einzugreifen.
Die Freisetzung von Pf4 kann durch ADP, Adrenalin, Thrombin und Kollagen ausgelöst werden. Seine physiologische Bedeutung wird in der Sicherstellung der bei einer intravasalen Aggregation in der Plättchenstrombahn ablaufenden Aktivierung des Gerinnungssystems und einer lokal begrenzten Hämostasereaktion gesehen. Wahrscheinlich ist der Pf4 mit der heparinneutralisierenden Aktivität identisch (O'Brien 1974 und 1976, Vinazzer 1977, Walsh 1974). Der Pf4 verursacht den Hauptteil der Antiheparinaktivität des Serums (Dermula 1977, Fukami 1979, Ginsberg 1980, Seer 1973). Während der Blutgerinnung nimmt die Antithrombinaktivität ab, die heparinneutralisierende Aktivität zu (O'Brien 1974).
Während der Plättchenfreisetzungsreaktion erfolgt die Sekretion von Pf4 (Arkin 1979, Baker 1979, Pye 1980), welcher Heparin mit hoher Affinität bindet (Arkin 1979, Brockman 1975, Lüscher 1975, Róka 1980, Pye 1980).
Neben dem Plättchenfaktor 4 weist auch das β-Thromboglobulin, ein ebenfalls plättchenspezifisches Protein (Anderton 1980, Depperman 1980, Davies 1979), welches in der α-Granula der Thrombozyten vorkommt (Kaplan 1980, Ludlam 1975 und 1976), und während der Plättchenfreisetzungsreaktion (Depperman 1980, Fukami 1979, Paul 1979) freigesetzt wird, die Antiheparinaktivität auf. Andere Autoren sind der Meinung, daß das β-TG nur ein Spaltprodukt vom Pf4 ist (Kaplan [illegible], [illegible] 1980).
Aber auch in den Erythrozyten und den Leukozyten wurde HNA gefunden ([illegible] 1977).

Erhöhungen des Pf4- und ß-TG-Spiegels wurden beobachtet bei Patienten mit :
Myocardinfarkt, venöser Thromboembolie, postoperativ, Hyperlipoproteinämie, Diabetis mellitus und Einnahme von OC (Arkin 1979, Burrows 1978, Cella 1979, Chesterman 1978, Handin 1978, Markwardt 1975, O'Brien 1974, Preston 1978, Raper 1978, Vinazzer 1975).
Die HNA ist ein genereller und nicht spezifischer Begriff, der anzeigt, daß eine Fraktion von Blut die Eigenschaft hat, die Gerinnungszeit eines Gemisches , welches Heparin, Heparin-Cofaktor, Thrombin und Fibrinogen enthält, zu verkürzen (O'Brien 1974).

Die Wirkungen, die das Heparin auf die Plättchenfunktion, die Lipidzusammensetzung des Blutes, die Fibrinolyse und die Endothelzelle ausübt, zeigen die Komplexität seines Einflusses auf die Hämostasereaktion. Schließlich seien noch seine antiallergische, entzündungshemmende, durch - blutungsfördernde, spasmolytische Wirkung, sowie sein Einfluß auf die Zellproliferation und auf eine Reihe von Hormonen und Enzymen erwähnt.

1.4.2.2. Wirkung des Heparins auf die Blutgerinnungs - kaskade

Die klinisch wichtigste Heparinwirkung ist die Hemmung der Blutgerinnung. Mit fallendem Molekulargewicht von 30000 - 6000 steigt sein gerinnungshemmender Effekt auf die Vorphase der Gerinnung. Während die niedermolekularen Substanzen stärker in den Gerinnungsvorstufen (Faktor Xa) angreifen (Andersson 1976, Schmitz-Huebner 1981, Thomas 1980 und 1981), wirken die höhermolekularen Komponenten vorzugsweise hemmend auf Thrombin (Andrassy 1981, Harenberg 1981).

- Beeinflussung der Vorphase

Bei der Beeinflussung der Vorphase handelt es sich um einen polyvalenten Eingriff in die über mehrere Stufen verlaufende Prothrombinaktivierung sowohl im exogenen als auch im endogenen System.

Heparin bewirkt eine Herabsetzung der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Thromboplastinbildung durch eine Hemmung der Faktoren XIIa, XIa, IXa und Xa. In die sich anschließende Prothrombinumwandlung greift es ebenfalls durch eine Beeinflussung des Faktors V, sowie des gebildeten Thromboplastins hemmend ein (siehe Abb.10).

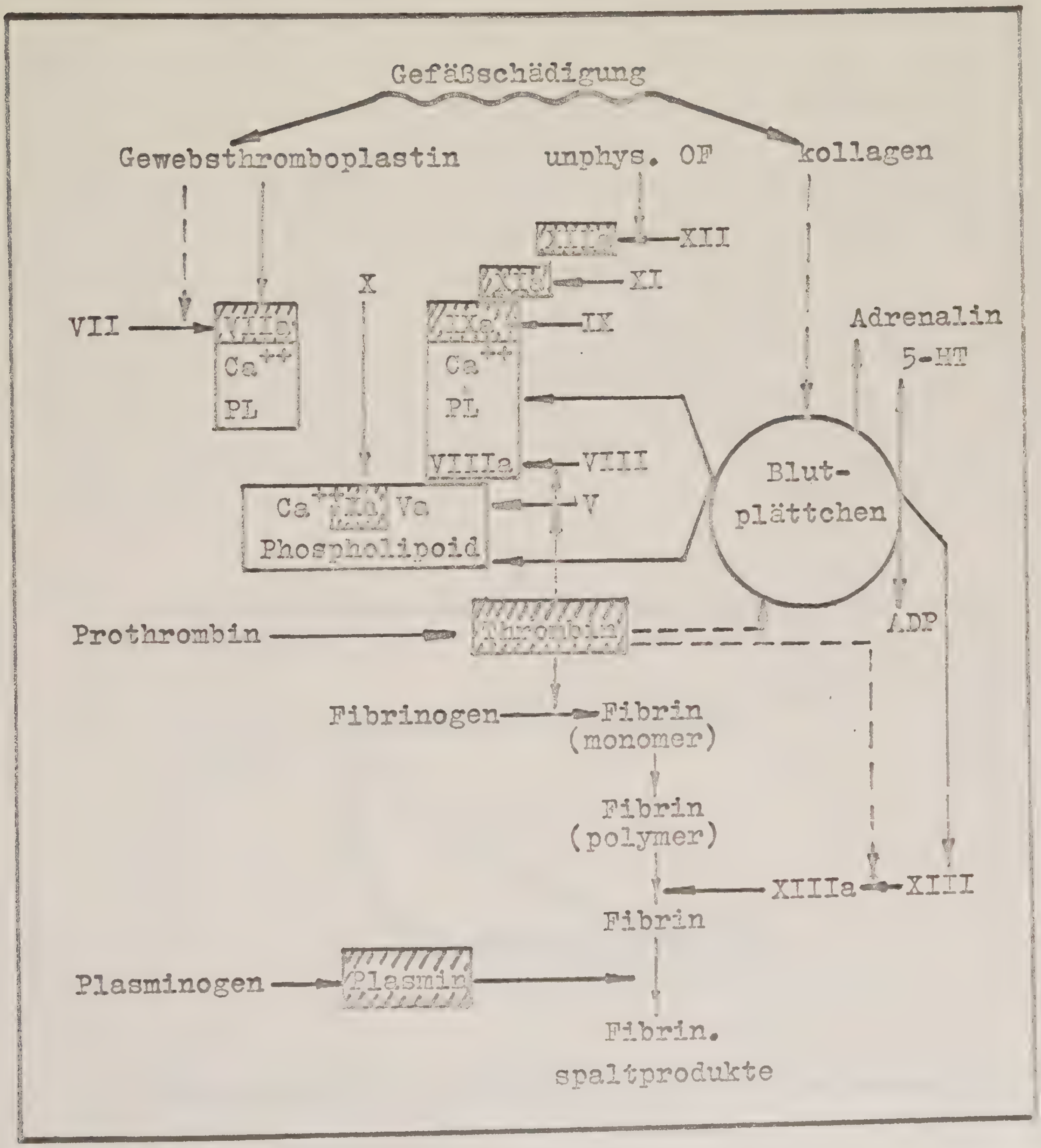


Abb.10 : Angriffspunkte des Heparins
(Markwardt 1979)

- Reaktion auf Thrombin

Eine besonders ausgeprägte Inhibitorwirkung entfaltet das Heparin gegenüber dem Thrombin, wodurch zugleich die Fibrinmonomerbildung und die Aktivierung von Faktor XIII unterbunden wird.

Die Thrombinhemmung wurde schon 1918 von Holt und Howell nachgewiesen. Anfangs wurde vereinfacht angenommen, daß die Hemmung auf einer direkten Bindung von Heparin an Thrombin beruht. Eine derartige Bindung ist zwar nach - gewiesen, jedoch nicht der wesentliche Angriffspunkt von Heparin. Holt und Howell stellten fest, daß die Heparin - wirkung an die Anwesenheit eines plasmatischen Cofaktors gebunden ist. Dieser Heparin-Cofaktor ist mit dem AT III identisch (Biggs 1970, Egeberg 1980, Marciniak 1973, Rosenberg 1973, Yin 1971). Die langsam verlaufende In - aktivierungsreaktion zwischen diesem α_2-Globulin und dem Thrombin wird durch Heparin stark beschleunigt (siehe Abb.11) (Andrassy 1981, Róka 1980, Stürzebecher 1977, Thaler 1977).

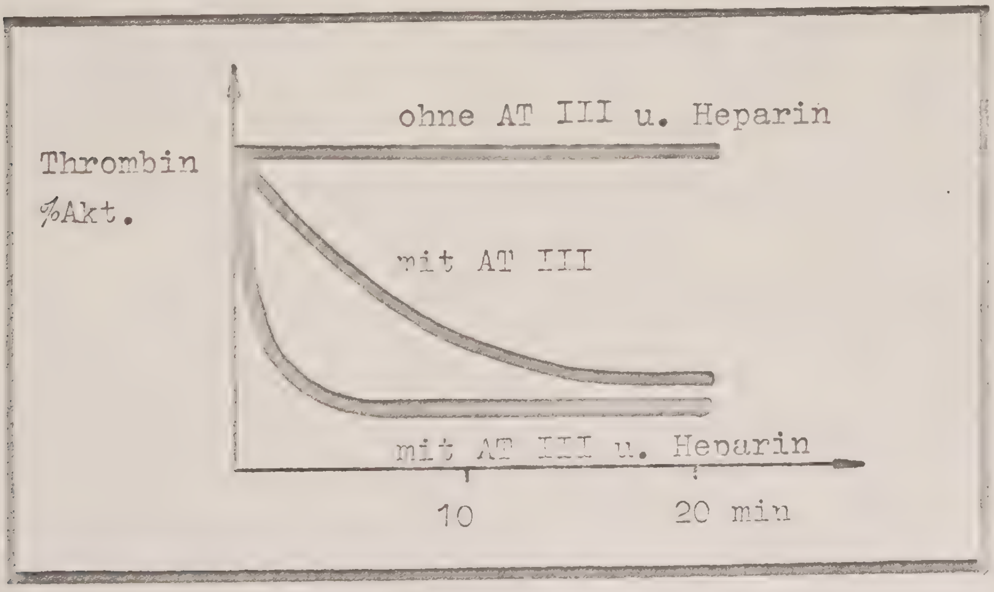


Abb.11 : Einfluß von Heparin auf die Geschwindigkeit der Thrombinhemmung durch Antithrombin III ([illegible] 1981)

Für eine schnelle Inaktivierung von Thrombin durch AT III ist, wie aus Abb.11 zu ersehen ist, Heparin als Katalysa - tor erforderlich. Heparin erhöht die Reaktivität gegenüber den Serinproteasen.
Bei Bindung von Heparin an AT III erfährt letzteres Molekül eine Konformationsänderung, so daß eine Arginin-Gruppe in AT III leichter an die Serin-Gruppe im aktiven Zentrum von Thrombin gebunden wird (siehe Abb.12)(Andrassy 1981, Kakkar / Sonderdruck, Longas 1980, Rosenberg 1973). Die Bindungsaffinität wird durch Heparin um den Faktor 10^2 gesteigert.

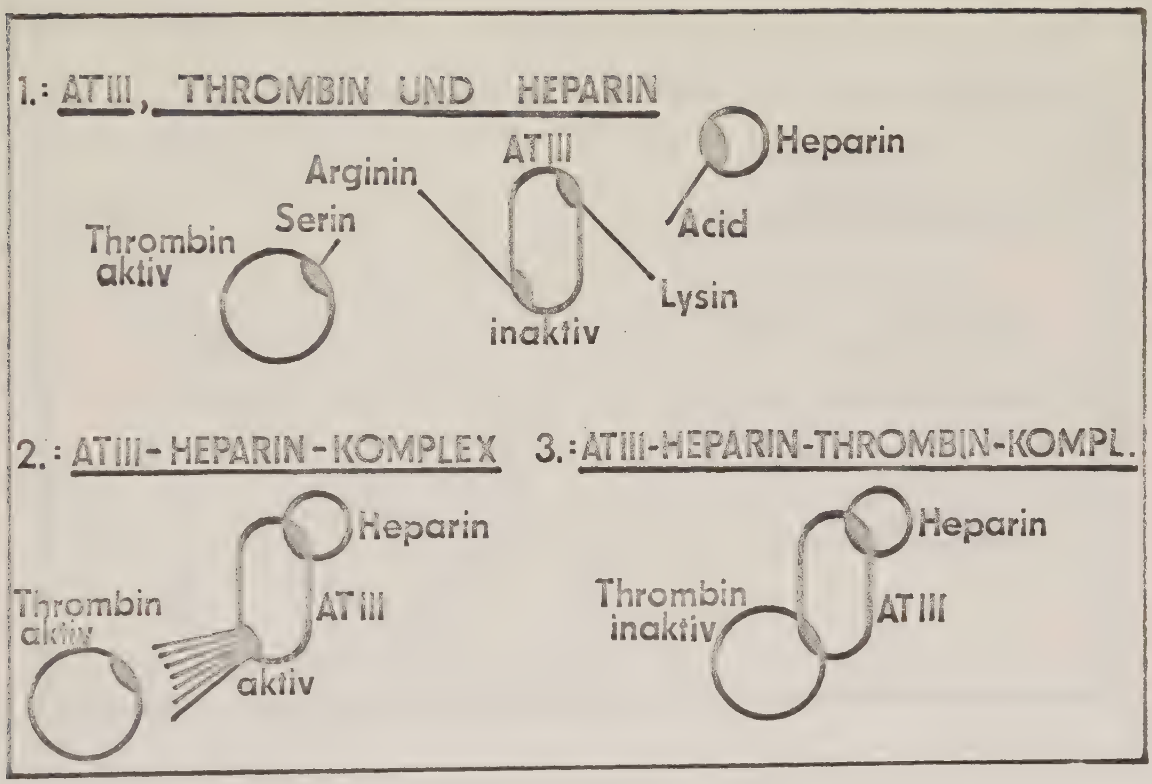


Abb.12 : Hemmung des Thrombins durch Antithrombin III-Heparin-Komplex (Fareed 1981)

Der Grundmechanismus der antikoagulatorischen Wirkung des Heparins besteht also in der Beschleunigung der Reaktion von AT III mit den Gerinnungsfaktoren IXa, Xa, XIa, XIIa und Thrombin (Biggs 1970, Breddin 1976, Damus 1973, Koppenhagen 1977, Mamedov 1981, Yin 1971). Weiterhin werden auch noch Plasmin und Kallikrein auf diese Weise inaktiviert (Lahiri 1976, Rosenberg 1974).

1.4.3. Die Beeinflussung der Heparinwirkung in vivo

Die Heparinwirkung in vivo wird durch zahlreiche Faktoren, wie Höhe des AT III-Spiegels, Aktivität des Pf4, Nieren - und Leberfunktion u.a. mitbestimmt, so daß eine Kontrolle des gerinnungshemmenden Effektes ratsam ist (Andrassy 1981, Harenberg 1981, Hoffmann 1979, Roka 198o).
Eine bestimmte Menge Heparin/kg KG kann jedenfalls nicht bei jedem Patienten den gleichen Anteil des vorhandenen Antithrombin in die aktivierte Form überführen. Das liegt daran, daß die zugeführte Menge Heparin sich auf alle vorhandenen heparinaffinen Partner verteilt (siehe Abb.13) (Roka 1980).

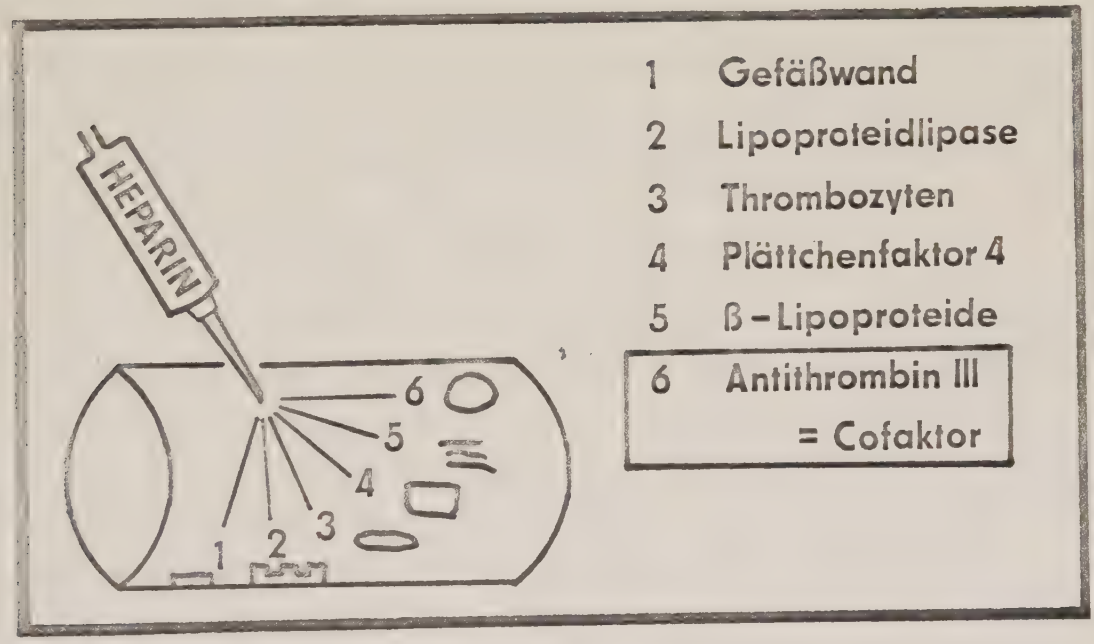


Abb.13 : Verteilung von Heparin im Blut (Roka 1980)

AT III ist nur einer dieser Parameter, und die Konzentra - tion und Affinität der übrigen Partner entscheiden, wieviel des zugeführten Heparins für die Aktivierung des AT III verfügbar bleibt. Die wichtigsten Konkurrenten um das Heparin unter den Blutbestandteilen sind die ß-Lipoproteine, die zwar eine geringere Affinität zu Heparin besitzen als AT III, die aber in einer wesentlich höheren Konzentration im Blut vorkommen. Als weiterer wichtiger Konkurrent ist

der Pf4 zu nennen, der eine besonders hohe Affinität zum Heparin hat und daher auch dem AT III das Heparin entzieht. Das saure Alpha-1-Glykoprotein ist ein bedeutsamer Inhibitor der Heparinwirkung (Andersen 1979, Rucinski 1979). Es ist ein akutes Phasenprotein, dessen Konzentration im Plasma bei Entzündungen ansteigt. Dies ist der Grund, weshalb der Heparinbedarf bei Patienten mit akuten Entzündungen vergrößert ist. Das saure Alpha-1-Glykoprotein hemmt die Bindung zwischen Thrombin und dem Heparin-AT III-Komplex.

1.4.4. Das Heparin als Antithrombotikum

Als Antithrombotikum wird Heparin seit über 45 Jahren in der Klinik angewandt.
Das für kommerzielle Heparin-Präparate verwandte Schweine- oder Rinderheparin hat eine Wirkstärke von 130-170 IU/mg und wird aus der Lunge von Schlachttieren gewonnen.

- Pharmakokinetik und Indikationsgebiete

Bei oraler und rektaler Applikation wird Heparin nicht in einer für die antithrombotische Behandlung ausreichenden Menge resorbiert, so daß eine parenterale, vorwiegend i.v. Zufuhr erforderlich ist. Nach i.v. Applikation wird Heparin rasch aus dem Blut entfernt. Als Ursache für die rasche Abnahme des Blutspiegels wird eine reversible Bindung im RES angenommen. Bei s.c. Applikation wird der maximale Blutspiegel erst nach 2 - 3 Stunden erreicht. Die Resorption ist bei i.m. und s.c. Anwendung verzögert. Durch die Heparinase der Leber erfolgt der Abbau des Moleküls zu kleineren Spaltprodukten. Ein Teil des applizierten Heparins wird von der renalen Ausscheidung metabolisiert (Hoffmann 1979, Teien 1976).
Durch die klassische Dosierung soll ein möglichst gleichmäßig hoher Heparinspiegel erzielt werden, der die Ausnutzung aller Heparineffekte sicher stellt. Dies wird in der Regel mit einer Tagesdosis von 30000 - 40000 E bzw. 300 - 500 E/kg KG erreicht. Die klassische Heparin -

dosierung wird heute vorzugsweise bei folgenden Indikationen angewandt (Vogel 1979) :

- schwere akute venöse Thrombosen der Extremitäten-, Becken- und Organvenen;
- akute Lungenembolie;
- Myocardinfarkt und Angina pectoris gravis;
- kurzzeitige Thromboseprophylaxe bei diagnostischen Eingriffen sowie in Situationen mit besonderer Thrombosegefährdung;
- disseminierte intravasale Gerinnung;
- arterielle Embolie (vor operativen Eingriffen);
- Überbrückung der Zeit vom Ende einer Thrombolyse - behandlung bis zum Eintritt der Wirkung indirekter
- Antikoagulantien;
- Hämodialyse.

Für bestimmte Indikationsgebiete sind außerdem die verabreichten Heparinmengen unterschiedlich. Je mehr aktivierte Gerinnungsfaktoren in bestimmten Situationen auftreten können, um so höher muß der Anteil an akti - vierten AT III und damit die applizierte Heparinmenge sein. So muß bei jeder extrakorporalen Zirkulation, sei es Herz-Lungen-Maschine oder Dialyse, mit einer massiven Aktivierung von Gerinnungsfaktoren gerechnet werden. Diese künstlich erzeugte Thrombophilie ist nur durch hohe Heparingaben zu beherrschen. Liegt bereits eine venöse Thrombose vor, deren Ausbreitung verhindert oder das Entstehen zusätzlicher Thrombosen vermieden werden soll, wird eine niedrigere Heparindosis eingesetzt, da in diesen Fällen nicht mit einer so massiven Aktivierung von Gerinnungsfaktoren zu rechnen ist. Versucht man schließlich rein prophylaktisch einer venösen Thrombose vorzubeugen, etwa posttraumatisch, post partum, nach größeren operativen Eingriffen oder während der Immobi - lisation eines Patienten, dann braucht man in dieser Situation nur mit einer geringen Aktivierung von Gerin - nungsfaktoren zu rechnen und es genügt die Applikation von low dosis Heparin. Während dieser prophylaktischen Maßnahme, die sich über Wochen und Monate erstrecken

kann, bleibt das Hämostasepotential voll funktionstüchtig erhalten. Mit der Einführung der sogenannten "low dosis" von Heparin dürfte ein entscheidener Fortschritt in der Thromboseprophylaxe gelungen sein. Mit der s.c. Applika - tion, meist in das Unterhautfettgewebe des Bauches, kleiner Dosen von Heparin (2 - 3 mal täglich 5000 E) wird über eine Hemmung der Faktor X-Aktivierung ein genügender Schutz gegen die Hyperkoagulabilität wirksam, ohne daß eine Blutungsgefahr das Risiko vergrößert. Sie ist besonders für die langfristige Thromboseprophylaxe geeignet, da sie vom Patienten selbst durchgeführt werden kann. Eine gerin - nungsanalytische Überwachung wird nicht für erforderlich gehalten. Mit der low dosis therapy ist man der Forderung der alten Thromboseärzte, daß die Prophylaxe die beste Therapie ist, in der Verwirklichung einen Schritt näher gekommen. Das Thromboseproblem kann aber keinesfalls als gelöst angesehen werden.

1.4.5. Neueste Erkenntnisse mit semisynthetischen Heparinanaloga

Die neuesten Forschungen zielen zur Zeit darauf ab, die in jüngster Zeit entwickelten halbsynthetischen heparin - ähnlichen Substanzen (semi-synthetic-heparin-analoque = SSHA) weiter zu erforschen, um sie in absehbarer Zeit in die Klinik übernehmen zu können. SSHA ist ein polysulfa - tiertes Glykosaminoglykan mit einem Molekulargewicht von 6000 - 10000 Dalton (Kakkar 1978). Es enthält keine sig - nifikanten Heparinmengen (Thomas 1977 und 1980). Obwohl Heparin zur Prophylaxe der Venenthrombose hoch wirksam ist, hat es den Nachteil des Blutungsrisikos. Der Einfluß von SSHA auf die Gesamtgerinnung ist nur gering, es potenziert selektiv die AT III-Aktivität (Kakkar 1978). In vitro hat SSHA nur eine geringe Aktivität - in vivo bewirkt es aller - dings stärker als Heparin die Inhibition von Faktor Xa (Michalski 1977, Thomas 1980). Bei der postoperativen Thromboseprophylaxe ist SSHA genauso wirksam wie Heparin (Hugo 1981, Kakkar 1978).

2. Zielstellung der Arbeit

Die Suche nach einfachen Laborparametern zur Früherkennung der Hyperkoagulabilität ist von medizinischer Bedeutung. Aus früheren Veröffentlichungen (Innerfield 1976, Stepanauskas 1979) und eigenen Vorarbeiten (Diplomarbeit 1977) haben wir den Hinweis, daß die Bestimmung der AT III-Aktivität und HNA im Serum Veränderungen der Blutgerinnung im Sinne einer Hyperkoagulabilität anzeigen können.
Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die klinische Aussagekraft der Testkombination - Bestimmung der AT III-Aktivität und HNA im Serum - einzeln und in Kombination an Patientengruppen mit unterschiedlichem Thromboserisiko zu überprüfen. Dazu wurden folgende Vorarbeiten durchgeführt :

1. Prüfung präanalytischer Bedingungen;
2. Prüfung der Wiederfindung;
3. Ermittlung von Qualitätskontrollparametern;
4. Ermittlung von Normalwerten und Prüfung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit bei Normalpersonen,
   - Verhalten der AT III-Aktivität im Serum bei ein und demselben Individuum über etwa 2 Jahre;
   - Verhalten der AT III-Aktivität im Serum im Verlauf des Menstruationszyklus;
   - Verhalten der AT III-Aktivität und HNA im Serum im Verlauf der normalen Schwangerschaft;

Für die unmittelbare Aussage über die Zielstellung der Arbeit sind folgende Untersuchungen durchzuführen : Anwendung der AT III- und HNA-Bestimmung im Serum an folgenden Patientengruppen :

1. Frauen mit und ohne Einnahme von OC (etwa 350 Pat.);
2. Potente Risikogruppe für Hyperkoagulabilität - Patienten mit Ovulationshemmern, deren AT III-Aktivität im Serum unterhalb des Mittelwertes-2,3s der entsprechenden Kontrollgruppe liegt und mit einer erhöhten HNA kombiniert ist - Prüfung unter verschiedenen Therapiemaßnahmen (etwa 20 Pat.)

3. Frauen mit und ohne Angabe von Varizen in der EA/FA (etwa 300 Pat.);
4. Patienten mit Leberzirrhose (etwa 25 Pat.);
5. Patienten mit Prostatacarcinom unter Ostrogen - Therapie (etwa 20 Pat.);
6. Patienten mit klinisch manifester Thrombose, ent - sprechend dem Krankengut zum Zeitpunkt der Unter - suchung.

Durch die Auswertung der Einzelergebnisse der Teste und die Betrachtung der Ergebnisse der Testkombination soll geprüft werden, inwiefern die kombinierte Anwendung der AT III- und HNA-Bestimmung im Serum Hinweise auf ein Thromboserisiko geben könnte.

3. Material und Methoden

3.1. Reagenzien

3.1.1. Serumherstellung

Die Blutentnahme erfolgte aus der Vena mediana cubiti mittels einer Flexüle Größe 1. 45 Minuten nach der Blut - entnahme wurde das Serum durch Zentrifugieren (15 min./ 2000 g) vom Blutkuchen getrennt und abpipettiert. Das Serum wurde entweder sofort zur Untersuchung eingesetzt oder nicht länger als 2 Stunden nach dem Zentrifugieren bei Raumtemperatur aufbewahrt.

3.1.2. Rinderplasmaherstellung

Zur Gewinnung des Rinderplasmas wurden Natriumcitrat und frisches Rinderblut in einem Verdünnungsverhältnis 1 : 10 gemischt. 45 Minuten nach der Blutentnahme wurde das Gemisch bei 2000 g 15 min. zentrifugiert, das Rinderplasma abpipettiert und in Tagesportionen bei -20°C eingefroren.

3.1.3. Thrombinlösung

Lyophilisiertes Thrombin der Charge 041077 aus dem AWD Dresden wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf 50 E/ml verdünnt und in Tagesportionen bei einer Temperatur von -20°C in silikonierten Röhrchen eingefroren.

3.1.4. Heparinlösung

Heparin der Fa. Polska Warszawa (VR Polen)(5000 E) wurde mit Aqua bidest am jeweiligen Versuchstag so verdünnt, daß ein Serumheparingemisch (0,5 ml Serum + 0,05 ml Heparin - verdünnung) eine Gerinnungszeit von $57{,}9 \pm 6{,}1$ sec. hatte. Die Einstellung der Heparinverdünnung erfolgte bei allen Analysenserien an frischem Serum ein und desselben männ - lichen Spenders.

3.2. Methodisches Vorgehen

3.2.1. Bestimmung der Antithrombinaktivität

Vor jeder Analysenserie (n = 72) wurde Thrombin-Reagenz - lösung (Th-Rl)(50 E) mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, daß 0,1 ml der verdünnten Thrombinlösung 0,2 ml Rinderplasma bei 37°C in 15,2 ± 0,2 sec. (= 100 ± 1,3 %) zum Gerinnen brachten. Die Thrombinaktivität blieb während einer Versuchsserie erhalten. Nach der Versuchsserie wurden durchschnittlich 97,8 % der Ausgangsaktivität wiederge - funden.

In den Versuchsserien wurde unverdünntes Patientenserum getestet, d.h. - zu 0,9 ml Thrombinverdünnung wurden 0,1 ml Patientenserum pipettiert und 5 min. bei 37°C in - kubiert. Danach wurde von diesem Reaktionsgemisch 0,1 ml zu 0,2 ml Rinderplasma pipettiert und die Gerinnungszeit gemessen (siehe Abb.14).

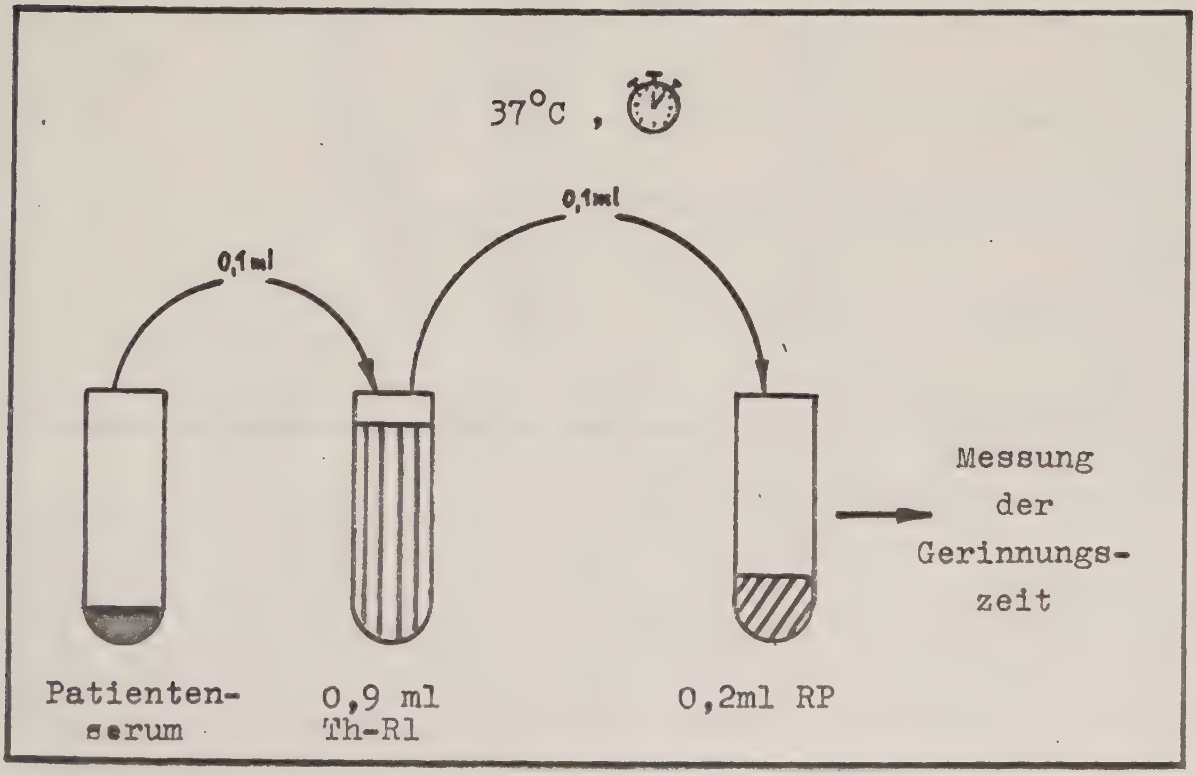


Abb.14 : Methodisches Vorgehen bei der Bestimmung der Antithrombinaktivität

3.2.1.1. Bezugskurve

Für die Ermittlung der Bezugskurve wurden gesunde männ - liche Blutspender im Alter von 18 - 35 Jahren, die keine Arzneimittel einnahmen, ausgesucht.
Insgesamt wurden 5 Bezugskurven ermittelt, aus denen dann die für unsere Arbeit grundlegende Bezugskurve erstellt wurde.
Für jede einzelne Bezugskurve wurden 10 Spender zur Her - stellung eines Mischserums benötigt. Aus diesem Mischserum wurde eine Verdünnungsreihe (siehe Abb.15) hergestellt.

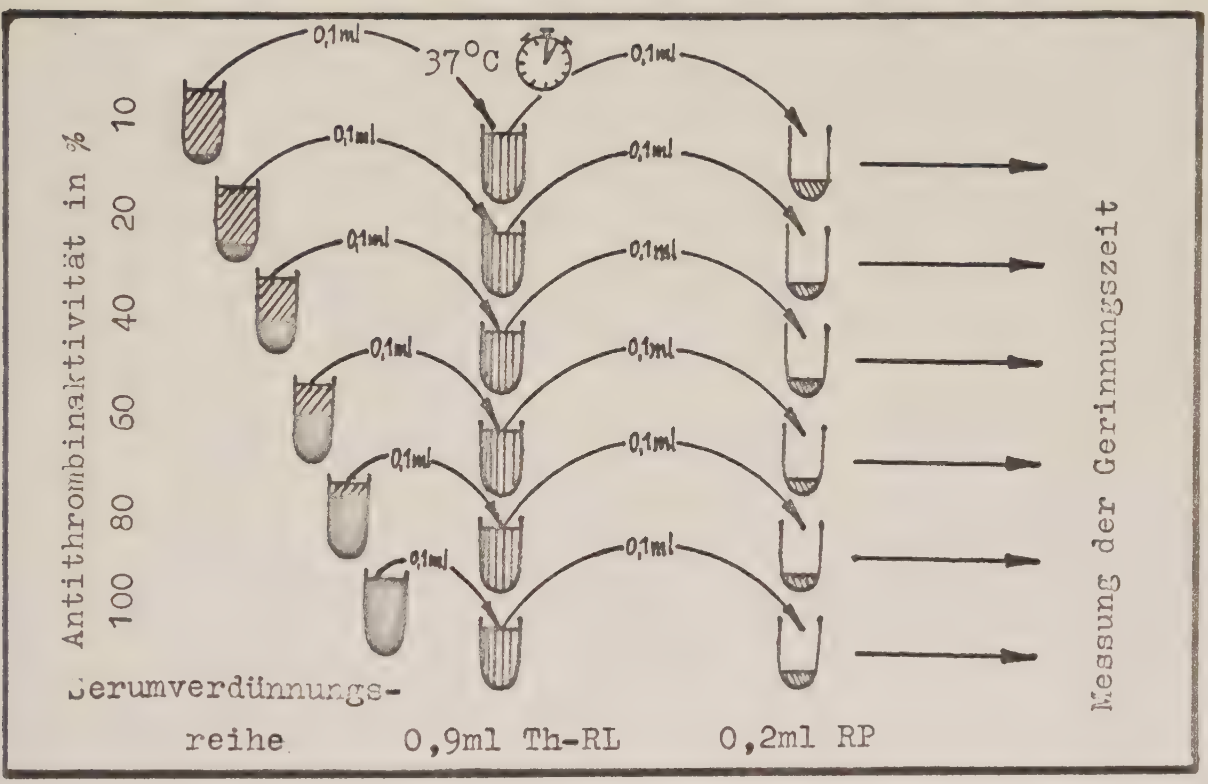
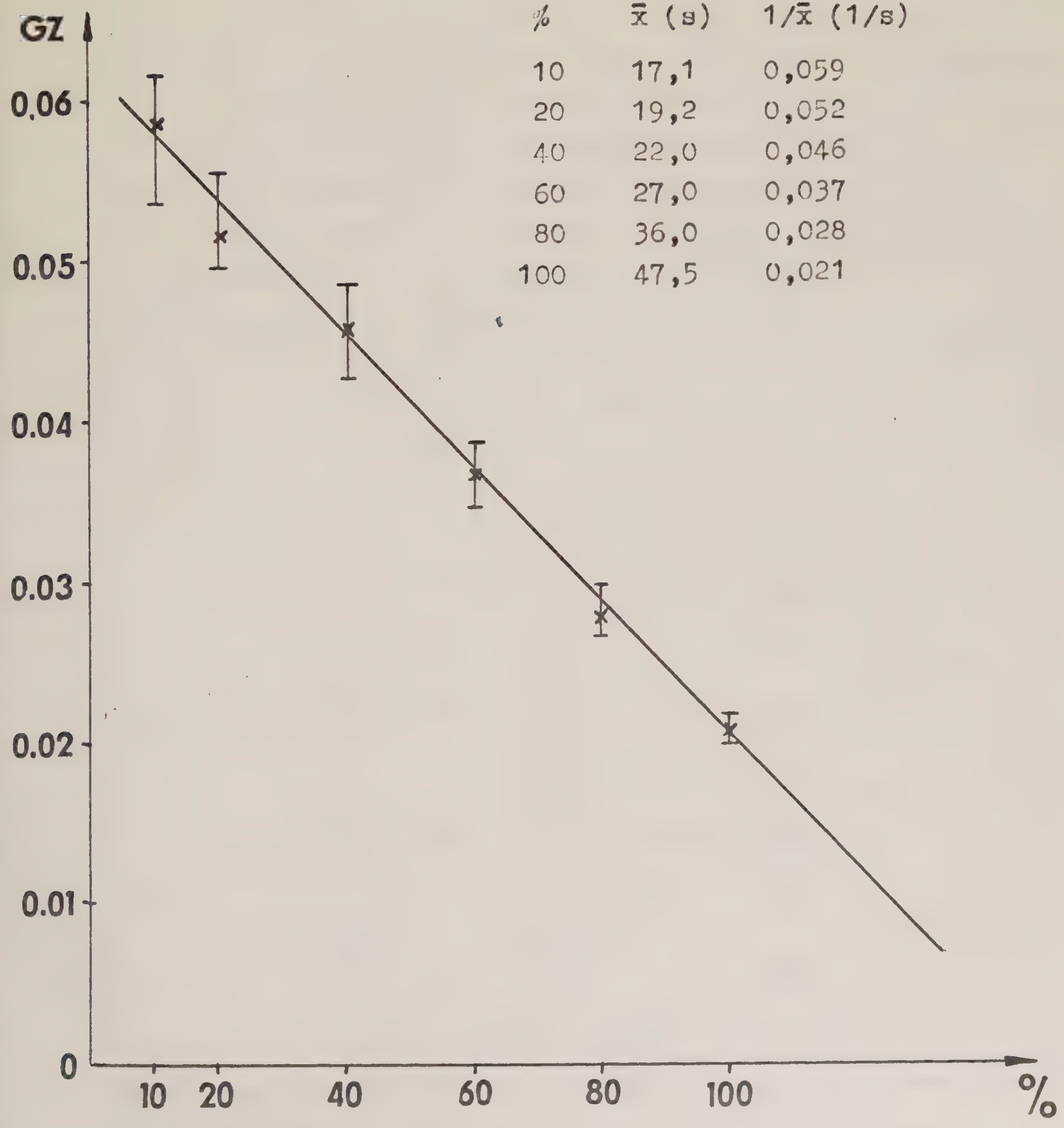


Abb.15 : Methodisches Vorgehen bei der Erstellung einer Bezugskurve

Zu 0,9 ml Thrombinverdünnung wurde 0,1 ml Serum bzw. Serumverdünnung pipettiert und 5 min. bei 37°C inkubiert. Von diesem Reaktionsgemisch wurden dann 0,1 ml zu 0,2 ml Rinderplasma (RP) pipettiert und die Gerinnungszeit ge - messen (siehe Abb.15). Je Eichpunkt wurde eine Doppel - bestimmung ausgeführt. Aus den Ergebnissen der Serum -

verdünnungsreihen wurden die 5 Bezugskurven ermittelt. Diese unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Von den 5 je Eichpunkt erzielten Werte der Bezugskurven bestimmten wir den Mittelwert und erhielten so die für unsere Versuche relevante Bezugskurve.
Die Bezugskurve zur Ermittlung der Antithrombin III-Aktivität ist eine Gerade, wenn die Gerinnungszeiten reziprok aufgetragen werden (siehe Abb.16).



%	$\bar{x}$ (s)	$1/\bar{x}$ (1/s)
10	17,1	0,059
20	19,2	0,052
40	22,0	0,046
60	27,0	0,037
80	36,0	0,028
100	47,5	0,021

Abb.16 : Bezugskurve

3.2.2. Bestimmung der heparinneutralisierenden Aktivität

Vor jeder Analysenserie wurde Thrombin-RL (50 E) mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, daß 0,1 ml Thrombinlösung 0,2 ml Rinderplasma bei 37°C in 10,1 ± 0,2 sec. (= 100 ± 1,9 %) zum Gerinnen brachten (n = 72). Die Aktivität der verdünnten Thrombinlösung blieb bei Aufbewahrung in silikoniertem Glasgefäß im Eiswasser für die Dauer einer Versuchsserie erhalten. Nach der Versuchsserie wurden durchschnittlich 96,4 % der Ausgangsaktivität wiedergefunden.
Jedes Patientenserum wurde mit 4 Heparinkonzentrationen getestet. Zu je 0,5 ml Serum wurde eine der 4 vorgegebenen Heparinverdünnungen pipettiert und sorgfältig gemischt.
Von diesen Serum-Heparingemischen wurden jeweils 0,1 ml zu 0,9 ml der eingestellten Thrombinverdünnung pipettiert.
Nach 2 min. Inkubationszeit bei 37°C wurde von dem Reaktionsgemisch 0,1 ml zu 0,2 ml Rinderplasma pipettiert und die Gerinnungszeit gemessen (siehe Abb.17).

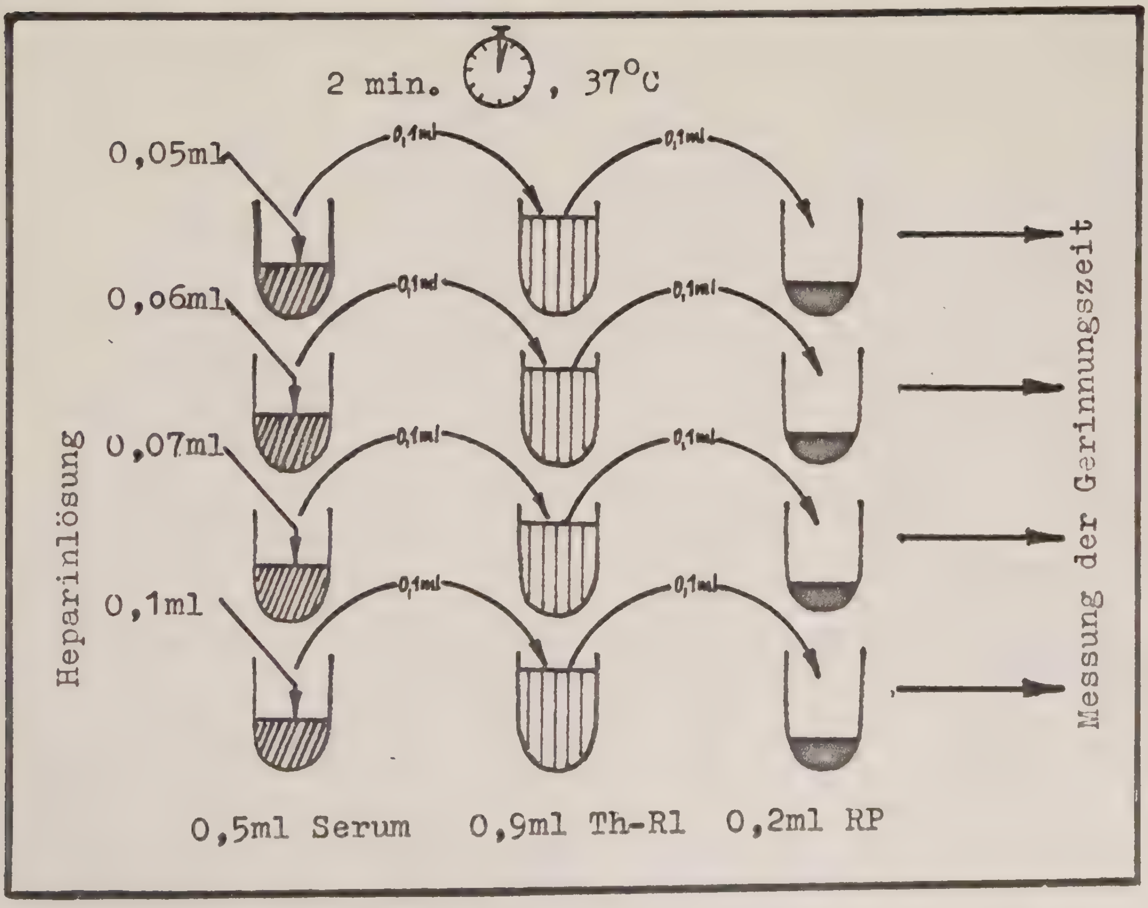


Abb.17 : Methodisches Vorgehen der HNA-Bestimmung

3.3. Probanden

Entsprechend der Zielstellung der Arbeit wurden insgesamt 720 Probanden untersucht. Die Patienten waren in einem Alter von 16 - 94 Jahren und wurden in 9 Altersklassen unterteilt :

AK I	: 16 - 18 Jahre;	AK VI	: 55 - 64 Jahre;
AK II	: 19 - 24 Jahre;	AK VII	: 65 - 74 Jahre;
AK III	: 25 - 34 Jahre;	AK VIII	: 75 - 84 Jahre;
AK IV	: 35 - 44 Jahre;	AK IX	: 85 - 94 Jahre;
AK V	: 45 - 54 Jahre;		

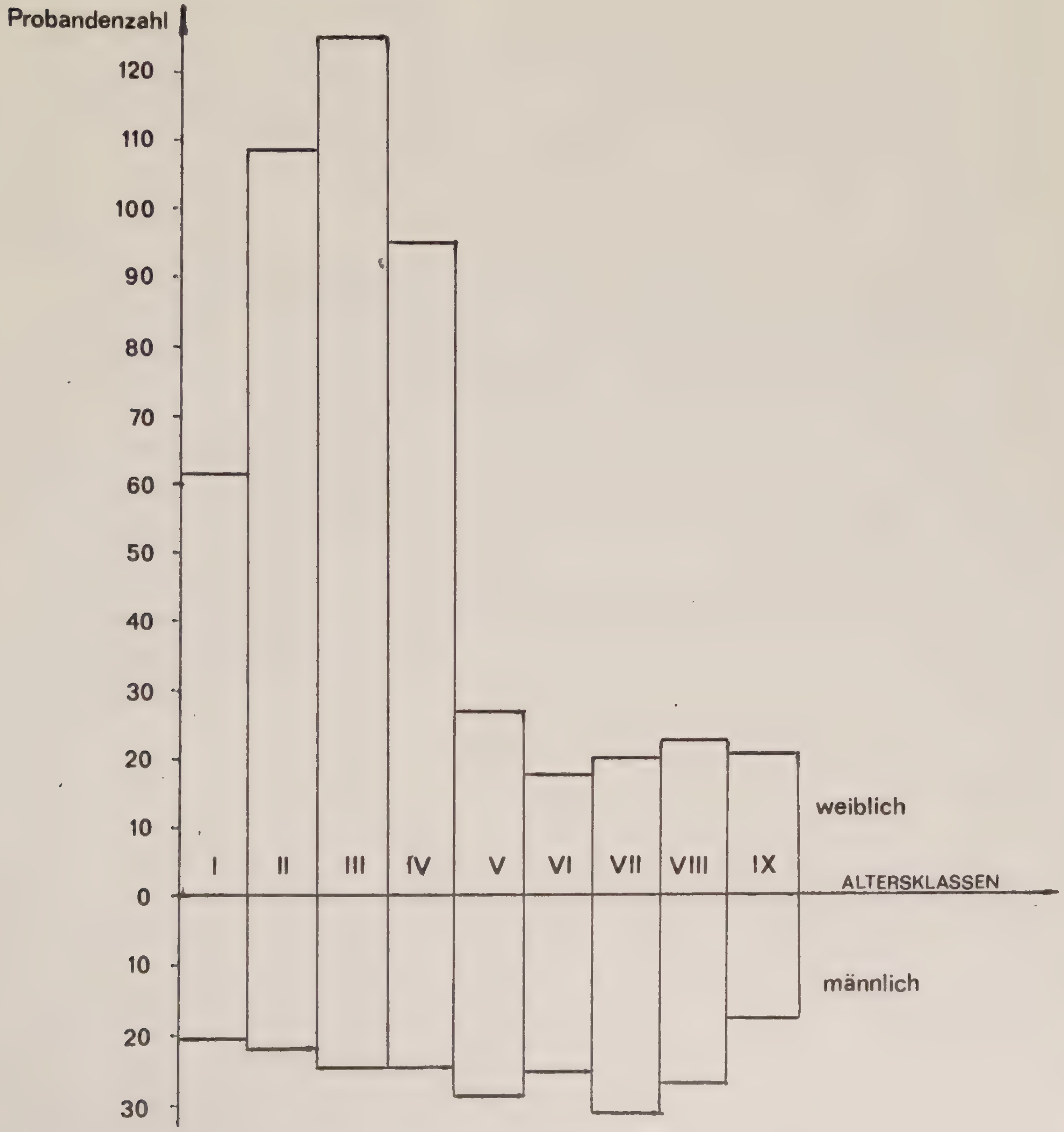


Abb.18 : Zahlenmäßige Zusammensetzung der 9 AK

Das Probandengut setzte sich aus einer gesunden Kontroll - gruppe, die von Studenten und Angestellten der Humboldt - Universität zu Berlin und der Medizinischen Fachschule "Jenny Marx", sowie Angehörigen des Feierabendheimes "Alfred Jung" Berlin-Lichtenberg gebildet wurde und einer Patientengruppe, bestehend aus Patienten des poliklinischen und stationären Bereiches der Frauenklinik, der Urologischen Klinik und der II. Medizinischen Klinik der Charité zu Berlin zusammen.
Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Versuchsserien ergab das :

- 226 weibliche Probanden, die keine OC nahmen und 179 männliche Probanden, deren Blutwerte speziell für die Erstellung einer Normwerttabelle, für die Erarbeitung der Bezugskurve, für die Menstruations - zykluswerte und für Mischserumwerte benötigt wurde;
- 60 Schwangere - jeweils 20 im I., II. und III. Trimenon;
- 178 weibliche Patienten, die OC einnahmen - sie wurden nach Patientenalter, Art der OC, Einnahmedauer und Angabe von Varikosen in der EA/FA untergliedert;
- 33 Patienten ohne OC mit Angabe von Varikosen in der EA/FA;
- 24 Patienten mit Leberzirrhose;
- 18 Patienten mit Prostatacarcinom, die alle unter Ostrogen-Therapie standen;
- 2 Patienten mit einer klinisch manifesten tiefen Beinvenenthrombose.

3.4. Statistische Auswertung

Die Errechnung der statistischen Parameter erfolgte nach den üblichen Verfahren.

- Formeln :

1. Mittelwert :

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

2. Standartabweichung :

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - x)^2}{n - 1}}$$

3. relative Standartabweichung :

$$s\,\% = \frac{s}{x} \cdot 100$$

4. t-Test :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1) \cdot s_1^2 + (n_2-1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$$

4. Ergebnisse und deren Diskussion

Zur Einschätzung der Koagulabilität des Blutes verwendeten wir zwei Laborparameter : die Bestimmung der AT III-Aktivität und die Bestimmung der HNA des Serums in vitro.
Die Bestimmung der AT III-Aktivität wurde, wie bereits im Punkt "Methodisches Vorgehen" (3.2.1.) beschrieben, durchgeführt. Je größer die Restthrombinaktivität, um so kürzer waren die ermittelten Gerinnungszeiten - ein Ausdruck dafür, daß wenig Thrombin durch AT III neutralisiert wurde, also die mit Thrombin reagierende AT III-Menge in der Serumprobe gering war. Bei hoher AT III-Aktivität in der Serumprobe wurden verlängerte Gerinnungszeiten gemessen auf Grund der verminderten Restthrombinaktivität.
Die HNA ist ein genereller Begriff, der anzeigt, daß eine oder mehrere Fraktionen des Blutes die Eigenschaft haben, die Gerinnungszeit eines Gemisches, welches eine bestimmte Menge Heparin und Thrombin sowie AT III enthält bei Zusatz von Fibrinogen zu verkürzen. Das Verfahren der Messung der HNA beruht auf dem Prinzip der Heparin-Thrombin-Gerinnungszeit-Bestimmung (HTCT). Bei der Bestimmung der HNA sprechen kurze Gerinnungszeiten für eine große Blutantiheparinaktivität. Die Eigenschaft des Heparins, als AT die Thrombingerinnungszeit zu verlängern, ist hierbei vermindert. Mehrere Autoren (Nath 1975, O'Brien 1974 und 1976, Raper 1978) sind der Meinung, daß die HNA wahrscheinlich den Pf4 mißt. Neben dem hochaffinitiven Pf4 haben auch ß-TG und der niedrigaffinitive Pf4 eine heparinneutralisierende Aktivität, sie haben jedoch eine geringere Affinität zu Heparin. Steele(1980)ist der Meinung, daß es zu einfach wäre, wenn man die Plasma-HNA der Thrombozyten-HNA gleichsetzen würde. Deshalb sind Dormula (1977) und Ludlam (1979) der Ansicht, daß die HNA, gemessen durch HTCT die Summe der HNA der Thrombozyten als auch unspezifischer im Plasma und Serum vorkommender Proteinkomponenten mißt. Veränderungen der HNA, die durch Veränderungen der HTCT reflektiert werden, zeigen voraussichtlich eine

Plättchenaktivation an (Cella 1977, O'Brien 1975).
Bei unserer Versuchsdurchführung wurde in vitro zu jedem Serum eine Heparinverdünnung in 4 verschiedenen Mengen - 0,05 ml, 0,06 ml, 0,07 ml und 0,1 ml zugegeben und die HNA als Thrombingerinnungszeit gemessen.
Bei der Diskussion unserer Ergebnisse und deren zeichnerische Darstellung haben wir nur die 0,06 ml Heparin-Zugabe in die Auswertung einbezogen, da sich diese Heparinmenge im Verlauf unserer Untersuchungen als die günstigste herausstellte.
Zu hohe Heparinmengen erschweren die Erkennung des Gerinnungsendpunktes, wohingegen zu geringe Heparinmengen die pathologischen Formen nicht deutlich genug von den Normalbefunden trennen. (siehe Abb.19)

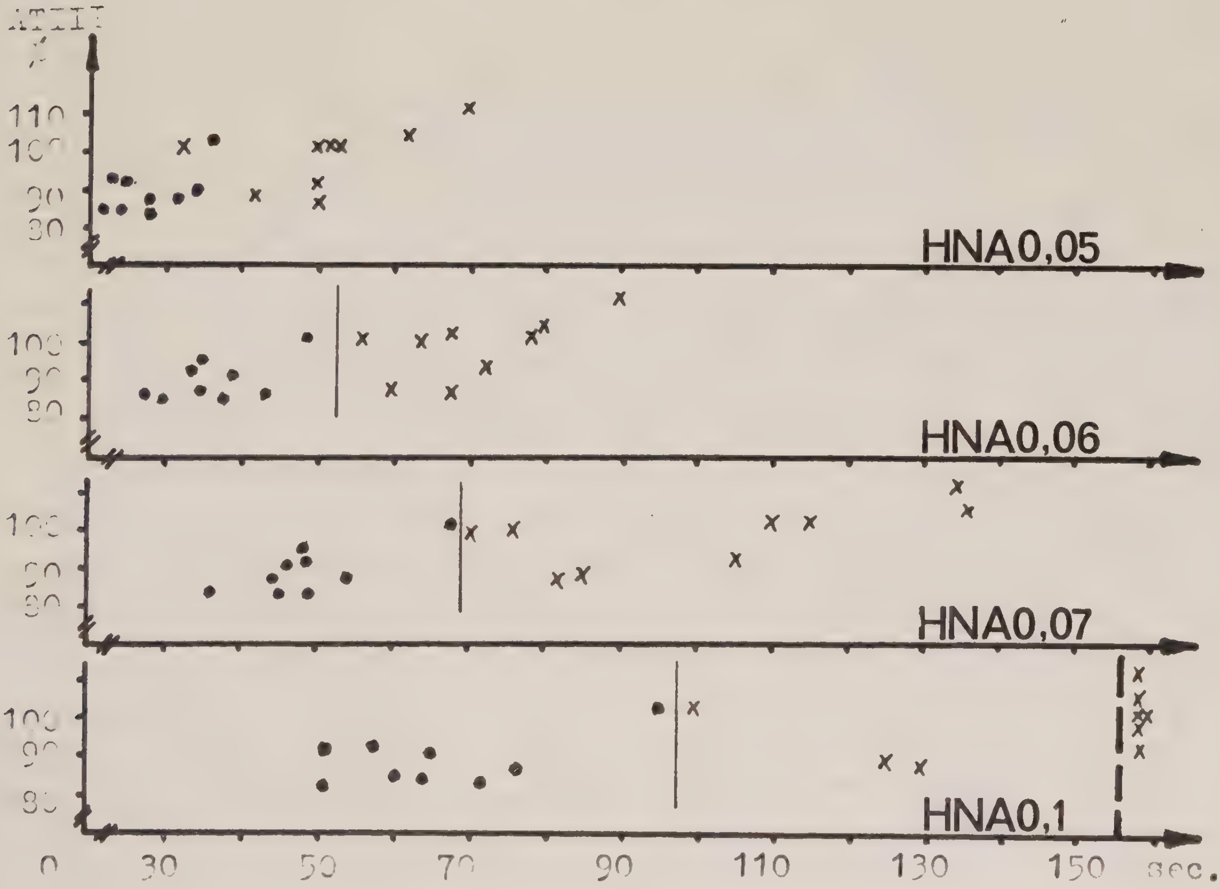


Abb.19 : Anwendung verschiedener Mengen an Heparinverdünnung bei Frauen vor und nach zweimonatiger OC-Einnahme

4.1. Prüfung präanalytischer Testbedingungen

4.1.1. Stabilität des Prüfmaterials

Um zu sehen, ob es möglich ist, Serum über längere Zeit ohne Aktivitätsverlust aufzubewahren und um festzustellen, ob die Prozedur des Auftauen und Einfrieren eventuell eine Verminderung der Aktivitäten hervorruft, führten wir die nachfolgenden Untersuchungen mit Serum eines Einzel - spenders und Mischserum, das bei -20°C und in flüssigem Stickstoff gelagert wurde, durch.

4.1.1.1. Literaturübersicht

Bei vielen Untersuchungen wird die Lagerung bei einer Temperatur von -20°C bevorzugt (Aurousseau 1981, Mitchell 1978, Sear 1973). Sie scheint im Hinblick auf die Er - haltung der Serumaktivität ausreichend zu sein. Nach Angabe von Duck (1979) bleibt die AT III-Aktivität bei -12°C für 2 Monate unverändert. Bei Lagerungstemperatur unter -20°C konnte eine unveränderte AT III-Aktivität für den Zeitraum von mindestens 3 Monaten gesichert werden (Hensen 1963). Einige Autoren erwähnen auch die Lagerung des Serums/Plasmas bei -70°C (Mitchell 1978, Murano 1980, Williams 1981). Bei Aufbewahrung im Kühl - schrank (+ 4°C) ist das Serum/Plasma jedoch nur für 2 - 5 Tage ohne Aktivitätsverlust haltbar (Duck 1978 und 1979, Schütz 1979). .

Morin (1974) gibt als Ursache für einen Aktivitätsver - lust nach Einfrieren und Auftauen eine mögliche partielle Inaktivierung des AT III an. Mitchell (1978) fand im Gegensatz dazu keine bestimmbaren Verluste an Inhibitor - kapazität nach 1 - 3 maligen Frier- und Tauzyklus bei Normalplasma, das bei -20°C eingefroren wurde.

Die Lagerung von Serum/Plasma bei -10°C, -18°C und -20°C verändert die HNA nicht (Green 1975, O'Brien 1975, Sear 1973).

4.1.1.2. Die Langzeitstabilität des Prüfmaterials eines Einzelspenders und Mischserum über 6 Monate

Am 1. Untersuchungstag gewannen wir das für unsere Unter - suchungen nötige Serum eines Einzelspenders und Mischserum von 10 männlichen Probanden. Wir führten an dem frisch - gewonnenen Serum die ersten AT III- und HNA -Bestimmungen durch und froren anschließend je 80 Portionen des Einzel - und Mischserums in kleinen verschließbaren Plasteröhrchen bei -20°C und in flüssigem Stickstoff ein. Im 1., 3., 4. und 6. Monat der Lagerung wurden pro Monat 10 Unter - suchungen zur Aktivitätskontrolle durchgeführt.

Tabelle I : Ergebnisse der Untersuchungen der Langzeitstabilität über 6 Monate

	-20°C		N_2		-20°C		N_2	
	ATIII	HNA	ATIII	HNA	ATIII	HNA	ATIII	HNA
Frisch	98,2	75,2	98,2	75,2	99,5	84,1	99,5	84,1
1.Monat	98,1	67,6	98,4	69,8	98,3	75,6	99,0	79,6
3.Monat	96,4	73,3	97,2	77,0	97,6	79,8	98,7	81,0
4.Monat	95,6	72,3	96,2	74,4	97,7	75,4	98,2	77,4
6.Monat	96,2	72,4	95,3	76,7	97,0	79,1	97,5	82,9
	Einzelserum				Mischserum			

Bei den AT III-Werten zeigte sich über die 6 Monate Lagerung weder beim Einzelserum noch beim Mischserum ein Aktivitätsabfall. Es treten nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Monatsmessungen auf. Diese trifft sowohl für die -20°C als auch für die Lagerung in flüssigem Stickstoff zu. (siehe Abb. A1 und A2)
Vergleicht man die HNA der 4 Monatsmessungen so kann man unter Berücksichtigung der jeweiligen Einstellzeiten keine signifikanten Unterschiede der Werte über die ge - samte Lagerungszeit sowohl bei -20°C als auch bei der

Lagerung in flüssigem Stickstoff feststellen. Dabei verhalten sich die Werte der Bestimmungen mit Einzelserum und mit Mischserum gleich. (siehe Abb. A3 und A4)
Die AT III-Werte und die HNA-Werte weisen bei Lagerung bei -20°C und in flüssigem Stickstoff über 6 Monate keine signifikanten Veränderungen auf. Damit würden die von uns erzielten Aussagen mit den Angaben von Hensen (1963), Muramo (1980) und Schmitz-Huebner (1981) sowie Sear (1973) übereinstimmen.

4.1.1.3. Das Verhalten der AT III-Aktivität und der HNA nach Einfrieren und Auftauen

Der 2. Komplex der Stabilitätsuntersuchung bezog sich auf die Aktivitätskontrolle des Einzel- und Mischserums nach 3-maligen Einfrieren und Auftauen an einem Tag. Wir benötigten dazu je 30 Portionen Einzel- und Mischserum, die wiederum in kleinen verschließbaren Plasteröhrchen bei -20°C und in flüssigem Stickstoff eingefroren wurden. Dabei betrug die Lagerungszeit bei -20°C mindestens 2,5 Stunden und in flüssigem Stickstoff mindestens eine Stunde.

Tabelle II : Ergebnisse bei mehrmaligen E/A

	Einzelserum				Mischserum			
Frisch	ATIII 97,1 %	HNA 72,3 sec.			ATIII 100,0 %	HNA 76,1 sec.		
	-20°C		flüss.N_2		-20°C		flüss.N_2	
	ATIII (%)	HNA (sec.)	ATIII (%)	HNA (sec.)	ATIII (%)	HNA (sec.)	ATIII (%)	HNA (sec.)
1.mal E/A	94,7	67,4	96,3	69,2	97,7	72,5	98,9	74,2
2.mal E/A	92,7	57,4	93,6	56,0	93,5	55,2	94,9	57,5
3.mal E/A	86,1	43,7	89,0	46,2	85,8	44,1	88,3	47,9

Beim Einfrieren und Auftauen verhalten sich Einzelserum und Mischserum nicht unterschiedlich. Beide zeigen nach wiederholter E/A-Prozedur einen stetigen Abfall der AT III-Aktivität. Dieser Aktivitätsverlust ist jedoch erst beim 2.mal E/A signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert.
Die bestimmten AT III-Werte des in flüssigem Stickstoff gelagerten Serum lagen in jedem Fall über den Werten des bei -20°C gelagerten Serums. Die Unterschiede zwischen beiden Lagerungstemperaturen waren nicht signifikant.
Die HNA verhielt sich analog - es traten ebenfalls beim Einzel- und auch beim Mischserum ein Anstieg der HNA bei mehrmaligen E/A auf. Im Verhalten des Einzelserums und des Mischserums zeichnet sich kein Unterschied ab. Signifikante Unterschiede zur Ausgangsaktivität traten für die Lagerung bei -20°C als auch für die Lagerung in flüssigem Stickstoff erst nach zweimaligem E/A auf. (siehe Abb. A5 bis A8)
Damit können wir die Ergebnisse von Mitchell (1978), der selbst nach 3-maligem E/A keine bestimmbaren Verluste an Inhibitorkapazität fand, nicht bestätigen.

4.1.1.4. Einschätzung der präanalytischen Bedingungen

Zur Beurteilung des Verhaltens des Prüfmaterials bei Langzeitlagerung über 6 Monate und bei mehrmaligen Ein - frieren und Auftauen bildeten wir den Quotienten aus der ermittelten AT III-Aktivität und dem AT III-Ausgangswert sowie aus der jeweils gemessenen HNA und der Heparin-Ein - stellzeit. Die nachfolgenden Abb.20 und 21 verdeutlichen die Ergebnisse. Es erfolgte nur eine Darstellung von Misch - serum, da das von uns untersuchte Serum eines Einzelspenders kein anderes Verhalten aufweist.
Da unter den genannten Lagerungsbedingungen (-20°C, in flüssigem Stickstoff) keine signifikanten Veränderungen der AT III-Aktivität und der HNA auftreten, sind Untersuchungen des Patientenserums 6 Monate nach Gewinnung, wenn dieses in der Zwischenzeit unter den oben genannten Lagerungs - bedingungen aufbewahrt wurde, vertretbar.

Betrachtet man das Verhalten der AT III-Aktivität und der HNA des Serums während des Prozesses des Einfrieren und Auftauen so wird deutlich, daß Serum nach einmaliger Prozedur zu verbrauchen ist, da eine nochmalige Durchführung des E/A-Prozesses zu einem Abfall der AT III-Aktivität bzw. einem Anstieg der HNA führt.

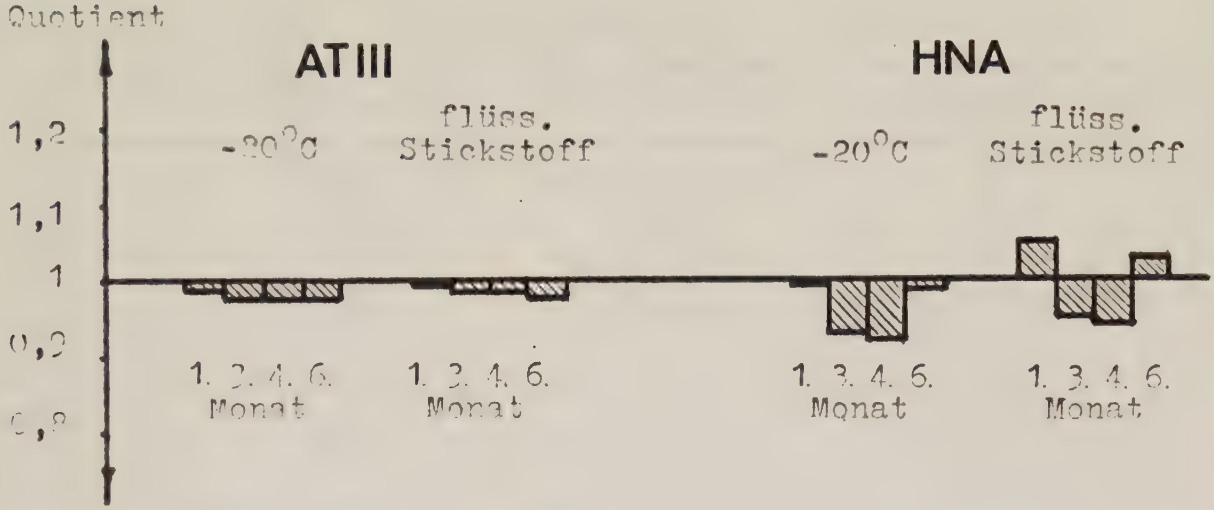


Abb.20 : Beurteilung der Stabilität des Prüfmaterials bei Lagerung über 6 Monate

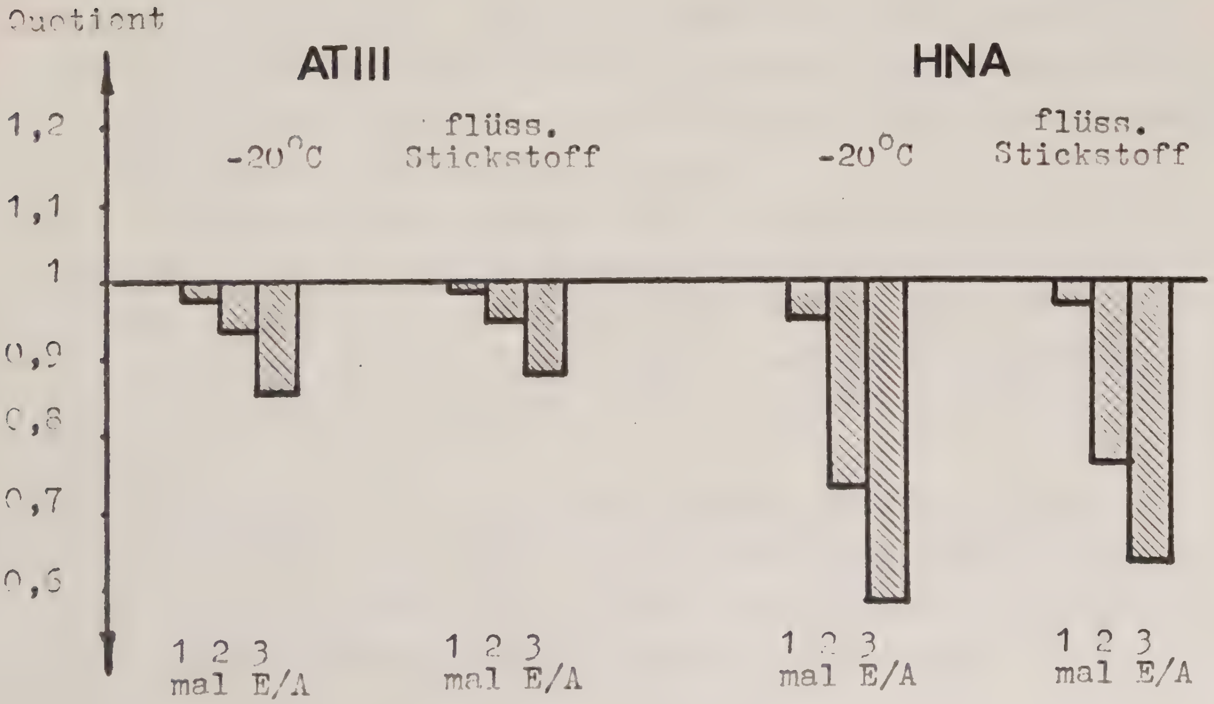


Abb.21 : Beurteilung der Stabilität des Prüfmaterials bei mehrmaligen Einfrieren und Auftauen

4.2. Bestimmung der AT III - Aktivität und der HNA bei der Kontrollgruppe

4.2.1. Literaturübersicht

Folgende Autoren erzielten bei ihren Untersuchungen der AT III-Aktivität die nachstehenden Ergebnisse.

Tabelle III : AT III-Normalwerte im Serum/Plasma

Autor	Jahr	AT III-Aktivität	Serum	Plasma
Dobbs	1980	100 ± 6 %	+	
Gondolfo	1980	97 ± 13 %		+
Innerfield	1976	101 ± 11 %	+	
King	1980	95 ± 7 %		+
King	1980	100 ± 21 %	+	
Marciniak	1977	100 ± 8 %		+
Weiner	1980	100 ± 11 %		+
Zuck	1973	100 ± 23 %	+	

Die Seum-AT-Kapazitäten weichen nicht von den Verteilungs - formen der übrigen natürlichen Proteinaseninhibitoren des Plasmas ab (Vogel 1966), für die symmetrische Normalver - teilungen durch die Untersuchung umfangreicher Bevölkerungs - gruppen bereits nachgewiesen wurden.

Wie alle bisher näher analysierten Proteinaseninhibitoren schwanken die AT III-Normalwerte als Ausdruck einer gene - tischen Determinierung, sowohl beim Gesunden (Hensen 1963) als auch beim autosomal dominant vererbten AT III-Mangel (Egeberg 1965, Meer 1973) nur wenig um ein individuelles Niveau.

Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen wurde nur etwa 50 % der AT III-Aktivität von gesunden Erwachsenen gefun - den (Aurousseau 1981, Witt 1980). Erst nach ca. 6 Monaten wird der Erwachsenenspiegel erreicht. Die Ursache wird

hauptsächlich in der noch nicht voll entwickelten Synthese - leistung der Leber gesehen. Da deshalb auch die Synthese der Gerinnungsfaktoren auf ca. 50 % reduziert ist, kommt es nicht zum Auftreten von Thrombosen. Hensen (1963) fand bei Kindern erhöhte AT III-Werte (bei 2 - 13 jährigen Kindern : 117 %), die bis zum 20.Lebensjahr auf Normwerte absinken. Eine größere Anzahl von Autoren (Barrowcliffe 1978, Fagerhol 1970, Hensen 1963, Meer 1973) fand mit zunehmenden Alter ein Absinken der AT III-Aktivität im Serum und/oder Plasma. Duck (1979) und Fagerhol (1970) fanden geschlechtsspezifische AT III-Konzentrationen im Serum. Dabei wiesen die Frauen in der Fertilitätsphase einen signifikant niedrigeren Spiegel und damit eine geringere Inhibitorkapazität als die Männer im gleichen Alter auf. Odegard (1976) ermittelte Normalwerte ohne Geschlechtsdifferenz bei seinen Untersuchungen.
Bei der Bestimmung der HNA wird von mehreren Arbeitsgruppen Plasma oder Serum von Normalpersonen zur Einstellung der Heparinaktivität benutzt und das Ergebnis als Vergleich zum ermittelten Patientenwert zu Grunde gelegt. Unter den von uns durchgesehenen Literaturstellen (etwa 400) gab es keinen Hinweis über das Verhalten der HNA im Serum in einer Normalpopulation.
In letzterer Zeit werden aber Normalverteilungen von throm - bozytenspezifischen Proteinen, wie Pf4 und ß-TG publiziert. Folgende Arbeitsgruppen führten Normwert-Ermittlungen für ß-TG und Pf4 durch : Dewar (1979), Ludlam (1979) und Zahavi (1978 und 1980).
Bei der ß-TG-Bestimmung fand Zahavi (1978) keinen signi - fikanten Altersunterschied, während Ludlam (1979) und Zahavi (1980) einen Anstieg des mittleren Plasmaspiegels mit dem Alter bei gesunden Individien beschrieben. Zahavi (1980) fand für Pf4 ebenfalls eine Altersdifferenz - Pf4 steigt mit zunehmenden Alter. Er stellte einen signifikan - ten Unterschied bei der Bestimmung des Pf4 nur in den höheren AK fest, wobei die älteren Frauen den höchsten

Pf4-Spiegel hatten.
Keine Geschlechtsunterschiede beim ß-TG bestimmten Cella (1979) und Ludlam (1979). In den prämenopausalen AK ermittelte Dewar (1979) einen signifikanten Unterschied, wobei Frauen niedrigere Werte als die Männer aufwiesen. Zahavi (1980) ist der Meinung, daß die erhöhten ß-TG und Pf4-Werte mit dem Alter eine verstärkte in vivo-Plättchenaktivität und Freisetzungsreaktion anzeigen. Diese erhöhten Spiegel könnten parallel laufen mit den arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, wie sie bei älteren Probanden beobachtet wurden.

4.2.2. Ermittlung von Normalwerten

Um aus gewonnenen Ergebnissen diagnostische Schlußfolgerungen bezüglich pathologischer Gerinnungstendenzen ziehen zu können, bedarf es einer ausführlichen Normalwert-Ermittlung, sowie der Abklärung wichtiger physiologischer und durch Medikamentenapplikation hervorgerufener Veränderungen. Aus diesem Grund stellten wir eine Kontrollgruppe, bestehend aus 405 Probanden männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter von 16 - 94 Jahren zusammen und bestimmten bei ihnen die AT III-Aktivität und HNA.
Die Probanden der Kontrollgruppe wurden sowohl nach Geschlecht als auch nach ihrem Alter eingeteilt.
Die Altersklassifikation erfolgte in 9 Altersklassen (siehe Punkt 3.3.).
Die graphischen Darstellungen der von uns erzielten Ergebnisse bei der AT III- und HNA-Bestimmung befinden sich für die Altersabhängigkeit auf den Abbildungen A9 bis A12 und für die Geschlechtsabhängigkeit auf den Abbildungen A13 und A14.

Tabelle IV : Normalwerte der Kontrollgruppe

	FRAUEN		MÄNNER	
	ATIII	HNA	ATIII	HNA
AK I	97,9 %	72,11 sec.	101,1 %	77,95 sec.
AK II	101,1 %	74,40 sec.	98,8 %	77,05 sec.
AK III	98,6 %	70,85 sec.	97,9 %	77,80 sec.
AK IV	96,6 %	69,77 sec.	98,2 %	74,93 sec.
AK V	96,3 %	73,59 sec.	94,2 %	66,50 sec.
AK VI	95,6 %	69,47 sec.	93,2 %	65,30 sec.
AK VII	94,2 %	62,79 sec.	96,0 %	63,43 sec.
AK VIII	93,7 %	64,00 sec.	93,9 %	55,95 sec.
AK IX	95,3 %	59,93 sec.	93,0 %	59,26 sec.

4.2.2.1. Ergebnisse und Diskussion der Altersabhängigkeit

Vergleicht man die einzelnen benachbarten AK untereinander, stellt man sowohl bei den Frauen als auch den Männern keinen signifikanten Altersunterschied fest.

Die AT III-Werte zeigen über die 9 AK bei den Frauen eine Schwankungsbreite von 7,4 % und bei den Männern von 8,1 %. Bei unseren Ergebnissen scheint die AT III-Aktivität bei den Männern in den AK I - IV höher zu sein. Sie weisen eine deutliche Abnahme des AT III-Spiegels ab AK V (45 - 54 Jahre) auf. Hingegen haben wir bei der weiblichen Kontrollgruppe eine AT III-Senkung ab der AK VII gefunden. Betrachtet man bei unserer HNA-Bestimmung die einzelnen AK bei den Frauen so sind die Werte der AK I - V etwa gleich, wobei ab AK VI eine Zunahme der HNA zu verzeichnen ist, die mit jeder höheren AK weiter anstieg und ab AK VII signifi - kant wurde. Bei der männlichen Kontrollgruppe ist ab AK V ein Anstieg der HNA zu verzeichnen, wobei die Werte der AK I - IV ungefähr gleich waren. Vergleicht man jedoch bei

den Männern die AK untereinander, so kann zwischen AK I und AK II - IV kein und zwischen AK I und AK V - IX ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.2.2.2. Ergebnisse und Diskussion der Geschlechts - abhängigkeit

Betrachtet man bei unseren Untersuchungsergebnissen die weiblichen und männlichen Probandengruppen einer AK, so stellt man zwar geringfügige AT III-Unterschiede fest, die aber weder geschlechtsspezifisch noch signifikant sind. Vergleicht man die weiblichen und männlichen Probanden einer AK, so findet man zwar keinen signifi - kanten Unterschied - wohl aber weisen die Frauen bis zur AK IV höhere HNA-Werte auf als die Männer in diesem Alter, wobei in den höheren AK jeweils die männlichen Probanden die höheren Werte aufweisen bis auf AK VII, wo die Werte etwa gleich sind (siehe Tabelle IV).
Dieses wäre eine Bestätigung für die von Odegard (1976) erzielten Ergebnisse, der Normalwerte ohne Geschlechts - differenz fand.

4.2.2.3. Diskussion der Ergebnisse von AT III- und HNA-Bestimmungen in 2 Altersgruppen

In einer zusätzlichen Tabelle haben wir die AG 1 (16 - 44 Jahre) mit der AG 2 (45 - 94 Jahre) jeweils bei den Frauen und Männern miteinander verglichen.

Tabelle V : Normalwerte der Altersgruppen

	FRAUEN		MÄNNER	
	ATIII	HNA	ATIII	HNA
AG 1	98,4 %	71,82 sec.	99,0 %	77,08 sec.
AG 2	95,2 %	65,92 sec.	94,1 %	61,94 sec.

Dabei haben wir sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern einen Abfall der AT III-Aktivität bei den Pro - banden der 2.AG gefunden. Diese Differenz ist statistisch signifikant. Es traten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf.
Bei der HNA -Bestimmung ergab sich bei weiblichen und männlichen Probanden in der 2.AG ein Anstieg. Er war für die Frauen und Männer signifikant.
Beim Vergleich der Frauen und Männer innerhalb der AG 1 wiesen die Frauen höhere HNA auf, wobei der Unterschied signifikant war, und innerhalb der AG 2 hatten die männ - lichen Probanden eine höhere HNA - der Unterschied war aber nicht signifikant.
Die Ergebnisse sind in den Abbildungen A15 und A16 graphisch dargestellt.

4.2.2.4. Ermittelte AT III-Werte im Serum bei einem Einzelindividuum über einen Zeitraum von zwei Jahren

Während des Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren haben wir bei ein und demselben männlichen Spender Serum hinsicht - lich der AT III-Aktivität untersucht. In der Abbildung 22 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

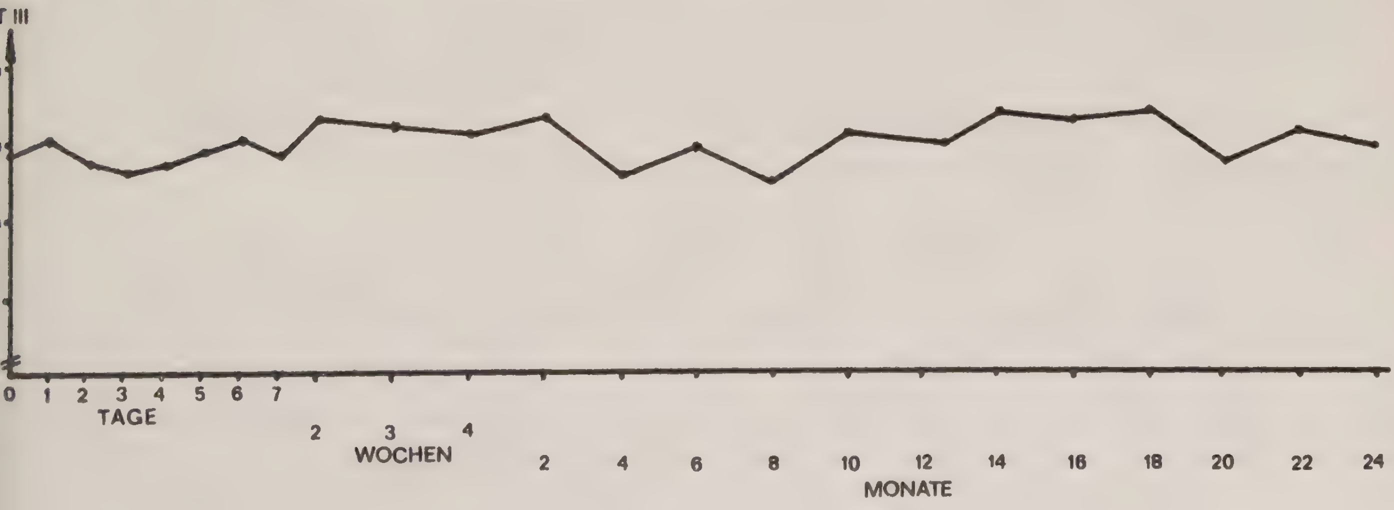


Abb.22 : Schwankungen der AT III-Werte über 2 Jahre bei einem Einzelindividuum im Serum

Die ermittelte Differenz zwischen dem kleinsten und größten Wert der AT III-Aktivität im Serum betrug 10 %.
Dieses von uns erzielte Ergebnis würde mit der von Hensen (1963) und Mackie (1978) analysierten Schwankung der AT III-Normalwerte eines Einzelindividuums übereinstimmen.

4.2.3. Verhalten der AT III-Aktivität im Verlauf des Menstruationszyklus

4.2.3.1. Der normale Menstruationszyklus

Der normale menstruelle Zyklus hat die Aufgabe, während der Geschlechtsreife der Frau den Organismus auf eine Schwan - gerschaft vorzubereiten und befruchtungsfähige Eizellen bereit zustellen. Die Zykluslänge beträgt 28,3 ± 5,4 Tage, die Blutungsdauer 3 - 5 Tage. Für den zyklischen Ablauf der Sexualfunktion im weiblichen Organismus ist das Dienzephalon-HVL-Ovar-System verantwortlich. Die typische Periodik erfolgt durch die Wechselwirkungen zwischen den Zyklushormonen - den Gonadotropinen und den Ovarialhormonen. Die Gonadotropine werden im HVL gebildet. Es sind chemisch Proteohormone, d.h. wasserlösliche Hormone mit komplizier - ter Eiweißstruktur. Das einzige Zielorgan der Gonadotropine sind bei der Frau die Ovarien. Diese sind nicht autonom - ihre endokrine und exokrine Funktion wird durch die Gonado - tropine stimuliert und reguliert. Nach heutiger Vorstellung werden 3 gonadotrope Hormone angenommen :

GONADOTROPINE : 1. FSH = Follikelstimulierendes Hormon,
2. LH = Luteinisierendes Hormon (=ICSH),
3. LTH = Luteotropes Hormon.

Das FSH wird in den basophilen Zellen des HVL gebildet, von den Ovar-Granulosazellen gebunden und regt im Ovar das Follikelwachstum an. Das LH wird von den Theca-Zellen des Follikels, dem Interstitium und dem Corpus luteum gebunden und bewirkt synergistisch mit FSH die endgültige Reifung des Follikels bis hin zur Ovulation. Es regt die inter - stitiellen Zellen zur Östrogenbildung an. Bei einem be - stimmten Verhältnis von FSH : LH kommt es zum Follikel -

sprung, wobei der Gelbkörper entsteht, der unter LTH - Einfluß dann Progesteron erzeugt.
Die zweite wichtige Hormongruppe, die im Zyklus eine ent - scheidene Rolle spielt, sind die Ovarialhormone. Sie werden vom Ovarium gebildet und sind chemisch Steroide.
Wir unterscheiden 3 Ovarialhormone :

OVARIALHORMONE :
1. Östrogene (Östradiol, Östron, Östriol),
2. Gestagene (Progesteron),
3. Androgene.

Die chemische Struktur der Steroidhormone basiert auf einem Grundgerüst, dem Cyclopentano-perhydro-phenantren-Ringsystem, das als Steran oder neuerdings als Gonan bezeichnet wird. Es setzt sich aus 3 Sechserringen und 1 Fünferring zusammen (siehe Abb. 23).

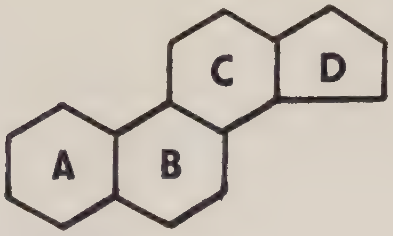


Abb.23 : Grundgerüst der Steroidhormone

Die Östrogene werden auch als Wachstumshormon bezeichnet, sie fördern die Entwicklung der weiblichen Geschlechts - merkmale, das Wachstum des weiblichen Genitals und üben einen bestimmten Einfluß auf das Endometrium aus.
Weiterhin fördern sie die Proliferation der Haut und Schleimhaut, steigern die periphere Durchblutung und be - wirken eine Parasympatikotonie. Man unterscheidet drei natürliche Östrogene, die sogenannten "Klassischen Östrogene" - das Östradiol, Östron und Östriol. Das biologisch wirksamste der 3 natürlichen Östrogene ist das Östradiol. Die Bildungsstätten des Östron und des Östra - diols sind die Ovarien, Plazenta und Nebennierenrinde.
Die Synthese erfolgt aus Azetat sowie auf metabolischem

Weg aus Testosteron und anderen Androgenen. Vom Östriol weiß man, daß es außerhalb der Schwangerschaft lediglich ein Metabolit des Östradiols und des Östrons ist. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere in den Harn, aber auch mit der Galle in den Stuhl. Die Meta - boliten der Östrogene sind biologisch nicht völlig in - aktiv, sondern nur in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt. Damit sie ausgeschieden werden können, müssen sie durch Konjugation wasserlöslich gemacht werden. Die täglich in den Ovarien produzierte Menge an Östrogenen beträgt im Zyklus zwischen 0,1 - 0,35 mg. (siehe Abb.24)

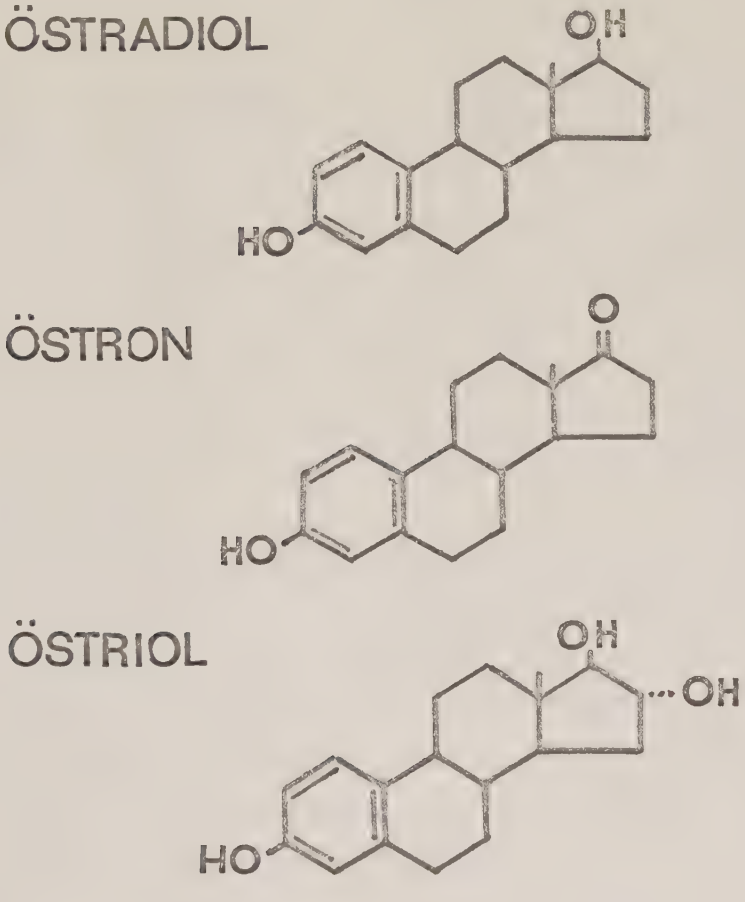


Abb.24 : Chemischer Aufbau der natürlichen Östrogene

Die zweite wichtige Gruppe der Ovarialhormone sind die Gestagene. Ihre Hauptwirkung ist die sekretorische Trans - formation des durch die Ostrogene aufgebauten Endometriums, damit die Vorbereitung der Implantation und Ernährung des Eies. Weiterhin bewirken sie zusammen mit den Ostrogenen die Förderung des Wachstums der Uterusmuskulatur, Zunahme der Talgdrüsensekretion und Pigmentierung der Haut und vorallem die Hemmung der Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin. Daher auch die Bezeichnung "Schwangerschafts - schutzhormon". Erwähnt seien noch die durch die Gestagene geförderte Sympatikotonie und die relative Hyperthermie in der zweiten Zyklushälfte. Das im Organismus gebildete gestagenwirksame Hormon ist das Progesteron. Es besteht aus einem Steroidgerüst mit 21 C-Atomen und wurde früher auch als Corpus-luteum-Hormon bezeichnet, und die Ovarien, Plazenta und in geringem Maß die NNR gelten als seine Bildungsstätten. Die Gesamtmenge des pro Zyklus gebildeten Progesterons beträgt 200 - 300 mg. Die Inaktivierung der Gestagene erfolgt hauptsächlich in der Leber. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß auch andere Organe, z.B. der Muskel, Progesteron umwandeln können. Progesteron wird in Form des inaktiven Metaboliten Pregnandiol über die Niere ausgeschieden. Das Maximum der Ausscheidung liegt etwa in der Mitte der 2.Zyklusphase mit einem Wert von 5 - 6 mg/Tag.
Während die Östrogene sozusagen von der Wiege bis zum Grabe dauernd auf den weiblichen Organismus einwirken, wirken die Gestagene physiologisch nur in bestimmten begrenzten Zeiten, nämlich in der 2.Hälfte des bipha - sischen Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft. Androgene werden in nur sehr geringen Mengen in den NNR des weiblichen Organismus gebildet.

Der normale Menstruationszyklus läßt sich in 3 Stadien unterteilen :
1. Follikelphase (hypotherm),
2. Ovulation,
3. Gelbkörperphase (hypertherm).

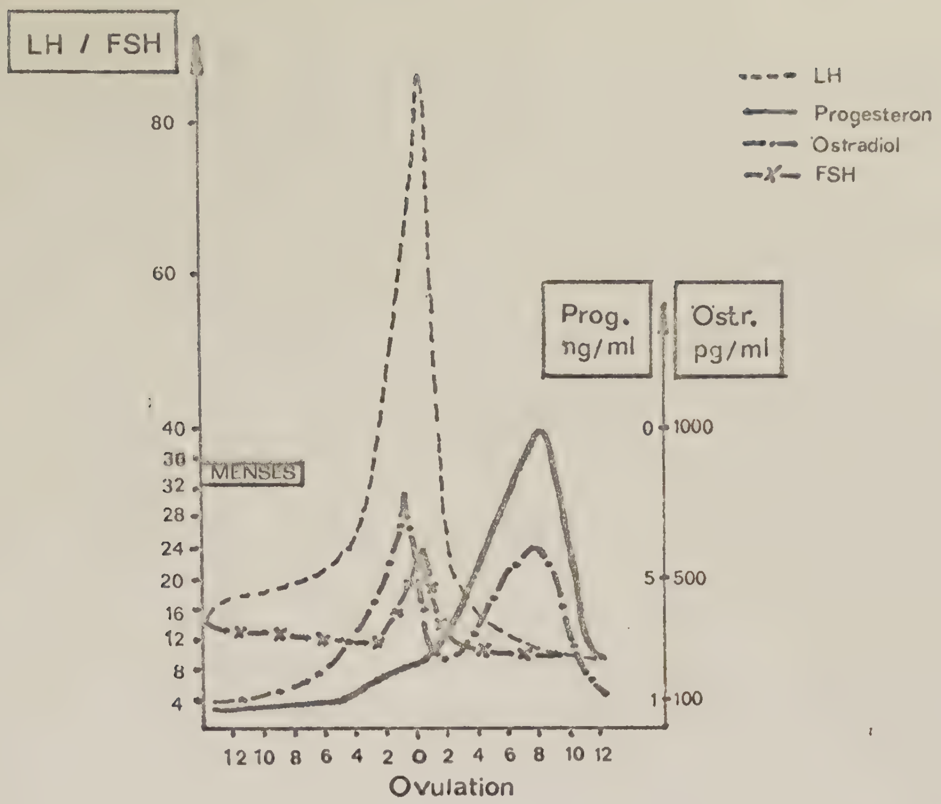


Abb.25 : Plasmaspiegel der Gonadotropine und Sexual - steroide während des menstruellen Zyklus

Follikelphase : Unter dem basalen Einfluß des FSH beginnt die Heranreifung und das Wachstum des Follikels. Gleich - zeitig kommt es zum langsamen LH-Anstieg, das zusammen mit FSH in dem heranreifenden Follikel die Östrogenbildung stimuliert. Das gebildete Östradiol hemmt einerseits die weitere FSH-Synthese, so daß keine weiteren Follikel wachsen und regt andererseits die LH- und LTH-Bildung an.
Ovulation : Nach dem Östrogen- und darauffolgendem LH- sowie FSH-Gipfel platzt infolge enzymatischer Vorgänge der reife Graaf-Follikel. Das von der Corona radiata umgebene Ei wird ausgestoßen. Ovulationen sollen in beiden Ovarien abwechselnd auftreten.
Gelbkörperphase : Die Granulosazellen lagern nach dem Follikelsprung reichlich Pigment (Lutein) ein. Somit setzt die Gelbkörperbildung über die Luteinisierung der Theca interna und der Granulosazellen ein. Das Corpus luteum produziert zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums das Progesteron und zur Aufrechterhaltung der transformierten Schleimhaut auch Östrogene. In der

Mitte der zweiten Zyklushälfte liegen das Maximum der Progesteronbildung und der zweite Östrogengipfel. Bleibt eine Befruchtung aus, kommt es zur Rückbildung des Gelb - körpers, damit zum Abfall der beiden endogenen Ovarial - hormone Östrogen/Progesteron und zur Regression des Endometriums. Die Funktionalisschicht des Endometriums bricht zusammen und blutet. Die Menstruation ist somit eine Hormonentzugsblutung (siehe Abb.25).

4.2.3.2. Verhalten einiger Blutparameter während des Menstruationszyklus

Während des Menstruationszyklus kommt es zu Schwankungen im Verhalten einiger gerinnungsphysiologischer Parameter. Die Konzentration von Faktor X fällt vom Beginn der Fol - likelphase bis hin zum Ende der Luteinphase kontinuierlich ab. Faktor VIII zeigt während der Luteinphase erniedrigte Werte, die sich aber zum Zyklusende wieder normalisieren. Der AT III-Spiegel ist in der Follikelphase leicht erhöht und in der Luteinphase leicht vermindert - aber alle Werte waren innerhalb des methodisch und statistisch bedingten Normalbereiches. Um den Ovulationstermin wiesen Plasminogen, α_2-MG und α_1-Antitrypsin gesteigerte Konzentrationen auf, aber in der späten Luteinphase waren die Werte von Plasmi - nogen und α_1-Antitrypsin um 22 % gesenkt.
Bei den Thrombozyten kommt es zu signifikanten Veränderungen sowohl in der Zahl als auch in ihrer Funktion. Während präovulatorisch und prämenstruell die niedrigsten Thrombo - zytenzahlen gemessen wurden (200000/mm^3), waren die Werte um die Ovulation um 28 % erhöht. Die Thrombozytenadhäsivi - tät wies zwar keine eindeutigen zyklusabhängigen Schwan - kungen auf, dafür aber die Thrombozytenaggregation. In der Luteinphase zeigt sie die größte ADP-Empfindlichkeit. Der Pf3 hat während der Follikelphase eine Aktivität von 62 %, in der Luteinphase erhöht sich diese auf 75 % und prä - menstruell um weitere 17 %. Die stärksten Veränderungen sind beim Pf3 gegen Zyklusende zu verzeichnen. Diese Aus - führungen beruhen auf den Untersuchungsergebnissen von Baymann (1971).

4.2.3.3. AT III-Spiegel im Verlauf eines Menstruations - zyklus - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Für die Erstellung der Menstruationszyklus-Werte standen uns 10 weibliche Probanden im Alter von 18 - 34 Jahren zur Verfügung, die weder OC noch andere Arzneimittel ein - nahmen.

Innerhalb eines Menstruationszyklus erfolgte im Abstand von 2 - 3 Tagen die AT III-Bestimmung - insgesamt 13 mal.

Tabelle VI : AT III-Werte im Menstruationszyklus

Zyklustag	0	2	5	7	11	13	15
AT III-Wert	98,2	98,3	97,5	97,8	100,2	101,4	99,3

Zyklustag	17	19	21	23	25	27
AT III-Wert	98,8	99,1	98,1	98,5	97,9	99,1

Es kam zwar vom 11. - 15. Tag zu einem geringen Anstieg der AT III-Aktivität, aber ohne Signifikanz gegenüber den übrigen Tagesbestimmungen (siehe Abb.26).

Wir konnten also damit keine zyklusabhängigen AT III-Werte im Serum, genau wie Baymann (1971), ermitteln.

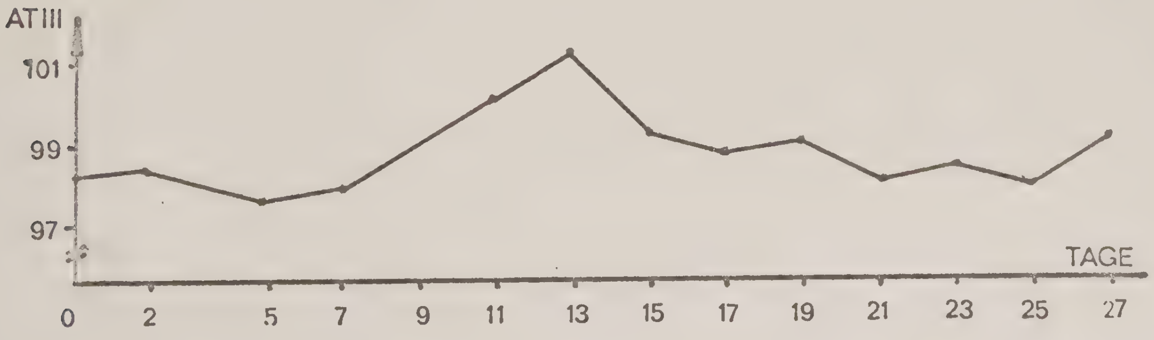


Abb.26 : AT III-Aktivität im Serum im Verlauf eines Menstruationszyklus

4.2.4. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei Probanden der Kontrollgruppe

Bei der Einteilung des Probandengutes in 9 AK und nach Geschlecht ermittelten wir weder mit der AT III- noch mit der HNA-Bestimmung signifikante Unterschiede. Auch die Kombination beider Tests ergibt keine neuen Erkenntnisse.

Nach Neuaufteilung der Probanden in 2 AG konnten wir mit beiden Tests eine Altersabhängigkeit feststellen.
Während die AT III-Bestimmung allein keine Geschlechts - unterschiede aufdeckte, konnte bei der Kombination mit der HNA-Bestimmung eine Geschlechtsabhängigkeit in der AG 1 festgestellt werden.

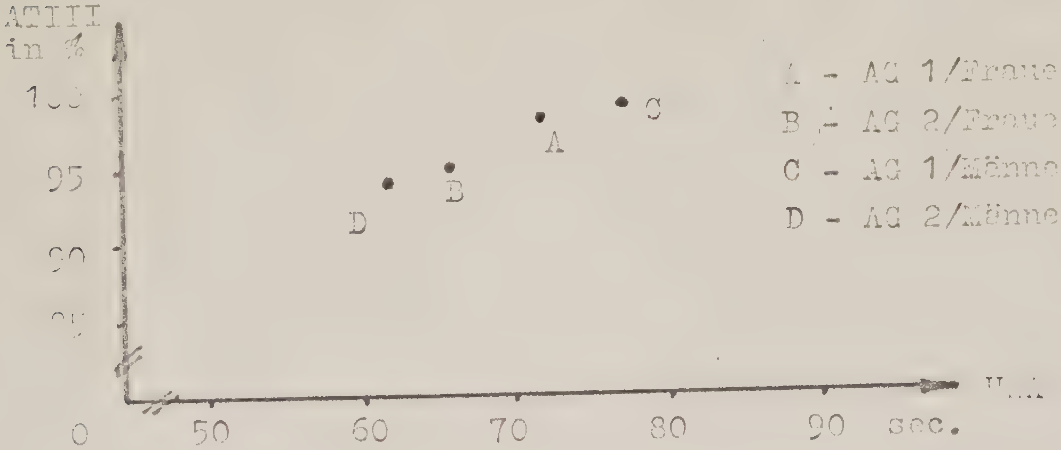


Abb.27 : Anwendung der Testkombination bei 2 Alters - gruppen der Kontrollgruppe

4.3. Schwangerschaft

4.3.1. Hormonverhalten während der Schwangerschaft

Die normale SS führt zu tiefgreifenden Veränderungen im Hormonhaushalt des weiblichen Organismus. Das trifft auch für die Ovarialhormone, welche als Steroidhormone oder Sexualsteroide bezeichnet werden, und die in der gynäkologischen Endokrinologie eine entscheidende Rolle spielen, zu. Die Östrogene werden auch als "Wachstumsstoff bezeichnet. In graviditate bewirken sie eine Proliferation des Endometriums, Wachstum des Uterus, Veränderung der Vaginalschleimhaut und Wachstum der Brustdrüsen - sie sind also am allgemeinen Anabolismus der SS beteiligt. Die Östrogenproduktion des Organismus nimmt im Verlauf der Gravidität zu und beträgt am Ende der SS etwa 200 mg/24 Stunden - wobei die Östrogene in den ersten SSW im Schwangerschaftsgelbkörper und ab der 6.SSW hauptsächlich vom Synzytiotrophoblasten der Plazenta gebildet werden. Das wichtigste natürliche Gestagen ist das Progesteron - früher auch als Corpus-luteum-Hormon bezeichnet. Der Organismus produziert etwa 20 mg täglich während der 2.Zyklushälfte - im 3. Trimester der SS steigt die Produktion auf 250 - 300 mg an. Progesteron bewirkt vornehmlich die sekretorische Transformation des Endometriums, damit die Vorbereitung der Implantation und Ernährung des Eies, weiterhin zusammen mit Östrogenen die Förderung des Wachstums der Uterusmuskulatur, Zunahme der Talgdrüsensekretion und Pigmentierung der Haut und vorallem die Hemmung der Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin. Das Progesteron ist damit das "SS-Schutzhormon". Während es in der Frühgravidität im Corpus luteum der Ovarien gebildet wird, ist die Plazenta ab der 8.SSW die Bildungsstätte des Hauptanteils des Progesterons.
Androgene werden in nur sehr geringen Mengen in den NNR des weiblichen Organismus gebildet. Während der SS lassen sie sich vermehrt im Plasma nachweisen, sie sind aber an Transporteiweiße gebunden und biologisch nicht aktiv.

Außerdem ist die Plazenta in der Lage, Androgene durch Aromatisierung in Östrogen umzuwandeln und somit die fetale Entwicklung in relativ androgenfreiem Milieu zu gewährleisten.

4.3.2. Das hämostatische Potential im Verlauf der SS

Unter dem ständig ansteigenden Östrogeneinfluß werden in graviditate auch Veränderungen in der Blutgerinnung beobachtet. Während der SS besteht eine gesteigerte Gerinnungsbereitschaft des Blutes - eine Hyperkoagula - bilität (Glavankova 1979, Graeff 1978, Kuhn 1971, Kunz 1973). Diese resultiert vorallem aus der Zunahme und Aktivitätssteigerung der Gerinnungsfaktoren I, II, III, VII, VIII, IX, X, XIII und Plasminogen (Amris 1967, Davies 1978, Kuhn 1971, Kunz 1973, Poller 1978, Weiner 1980). Glavankova (1979) fand am Ende des 2.Trimester, besonders jedoch im 3.Trimester eine gesteigerte Koa - gulationsaktivität, die aus dem hohen Gehalt von lös - lichen Fibrinmonomer-Komplexen zu schlußfolgern ist. Eine weitere schwangerschaftsspezifische Veränderung ist die zum Schutz vor Blutungen verminderte fibrinolytische Aktivität (Graeff 1978, Greig 1977, Klöcking 1975, Kuhn 1971, Kunz 1973). Ihr Minimum erreicht sie im 3.Tri - mester, genauer gesagt bis zum Zeitpunkt der Plazenta - ablösung unter der Geburt. Post partum ist in den ersten Stunden ein Anstieg der fibrinolytischen Aktivität zu verzeichnen (Klöcking 1975). Als Ursache für die Vermin - derung der fibrinolytischen Aktivität wird eine selektive Hemmung der Urokinase während der SS angegeben (Hilden 1967).

Während Fagerhol (1970), Hilden (1967) und Weiner (1980) keine signifikanten Veränderungen des AT III-Spiegels in graviditate fanden, postuliert die Mehrzahl der Autoren (Genz 1980, Greig 1977, Kunz 1973, Makatsaruja 1982, Thaler 1979) eine allmähliche Abnahme der AT III-Akti - vität während der gesamten SS. Kunz (1973) konnte nur einen signifikanten Abfall des AT III im 2.Trimenon

sichern. Greig (1977) und Zuck (1973) erwähnen in ihren Arbeiten die Korrelation zwischen AT III-Aktivität und Östrogenmenge : mit steigender Östrogenmenge im Plasma, wie es im SS-Verlauf der Fall ist, fällt der AT III - Spiegel immer mehr ab. Progesteron verändert das AT III hingegen nur wenig (Fagerhol 1970). Glusa (1975) und Poller (1969) konnten feststellen, daß zum Ende der SS die Thrombozytenadhäsion und -aggregation deutlich gesteigert ist.

4.3.3. Beziehung zwischen Gravidität, Geburtsverlauf und thrombotischer Komplikationen

Weiterhin wurde von einigen Autoren in graviditate ein vermehrtes Risiko zur Thromboembolie bzw. ein Anstieg der Incidence an thromboembolischen Phänomenen vorallem ante- und postpartum angegeben (Aaro 1971, Brandt 1978, Davies 1978, Kunz 1973, Ramsay 1975, Weiner 1980).

Tabelle VII : Beziehungen zwischen Gravidität, Geburtsverlauf und thrombotischer Komplikationen (Kuhn 1971)

In der Gravidität	0,3 %
im Wochenbett (nach normaler Geburt)	1,0 %
nach vaginaler operativer Entbindung	1,5 %
nach Sectio caesera	4,0 - 10,0 %
nach Spättoxikose	4,0 %

Aaro beobachtete (1971) im letzten Drittel der SS selten eine Thrombose - dafür jedoch post partum. Der Gipfel der Thrombosefrequenz wird nach Kuhn (1971) am 10.Tag post partum erreicht. Nilsson (1967) fand, daß die Thrombose - frequenz im Wochenbett 5 - 7 mal höher als in der SS ist. Die Ursache hierfür dürfte in den idealen hämodynamischen und lokalen Verhältnissen, die post partum und unter der

Geburt herrschen, liegen :

- Traumatisierung der Beckenvenen unter der Geburt und massive Endothelläsion;
- Hypovolämie und damit verlangsamter Fluß des Blutstromes vorallem im Bereich der Beckenvenen;
- Vermehrte Thromboplastineinschwemmung in Verbindung mit einer Erhöhung der Thrombozytenzahl und Anstieg der Thrombozytenadhäsivität und -aggregation.

4.3.4. AT III und HNA im Verlauf der normalen SS - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Von uns wurden 60 Schwangere - jeweils 20 im I., II. und III. Trimenon untersucht. Die 60 Probanden waren im Alter von 17 - 38 Jahren. Keine von ihnen stand unter Arznei - mitteltherapie. Anzeichen für eine EPH-Gestose konnten nicht festgestellt werden.

Tabelle VIII : AT III- und HNA-Werte während der SS

	I.Trim.	II.Trim.	III.Trim.
AT III-Aktivität	94,6 %	88,9 %	91,3 %
HNA	56,1 sec.	50,7 sec.	39,3 sec.

Bei der Untersuchung der Schwangeren im I.Trimenon konnten wir keinen Unterschied im Vergleich zur Kontroll - gruppe ermitteln. Im II. und III.Trimenon sind die AT III-Werte vermindert, der Unterschied ist signifikant. Die AT III-Aktivitäten unterscheiden sich im I. und III., sowie im II. und III. nicht signifikant - wohl aber sind sie im I. und II. Trimenon signifikant unterschiedlich zueinander. (siehe Abb. A17 und A18)
Die HNA verhielt sich in allen 3 Trimestern signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Betrachtet man die HNA-Werte der einzelnen Trimester untereinander, so

findet man zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen dem I. und II.Trimenon, aber zwischen dem I. und III., sowie dem II. und III.Trimenon.
Damit stimmen unsere Ergebnisse mit der von Kunz (1973) gemachten Aussage überein.
Wir sind der Meinung, daß die alleinige Senkung der AT III-Aktivität und die erhöhte HNA nicht der entscheidende Faktor für das Auftreten einer erhöhten Embolie- und Thromboserate während der SS ist.

4.3.5. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei Probanden während der Gravidität

Bei der Bestimmung der AT III-Aktivität sind die Werte des II. und III.Trimenon signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Eine eindeutige Zuordnung der Einzelwerte zu den beiden Gruppen ist jedoch nicht möglich, da etwa die Hälfte der Probandinnen gleiche AT III-Aktivitäten aufweisen.
Die HNA verhielt sich im Verlauf der SS in allen 3 Trimestern in ihren Mittelwerten unterschiedlich zur Kontrollgruppe. Der Unterschied war signifikant. Im 3. Trimenon werden HNA-Werte erreicht, die den Werten der Gruppe der Frauen mit OC ähnlich sind. Die Einzelwerte der HNA des I. und II.Trimenon lassen keine Zuordnung zur Kontrollgruppe bzw. I. oder II.Trimenon zu.
Die Kombination beider Teste läßt im konkreten Einzelfall keine Unterscheidung zwischen den Probandinnen der Kontrollgruppe und Frauen mit normaler SS zu (siehe Abb.28).

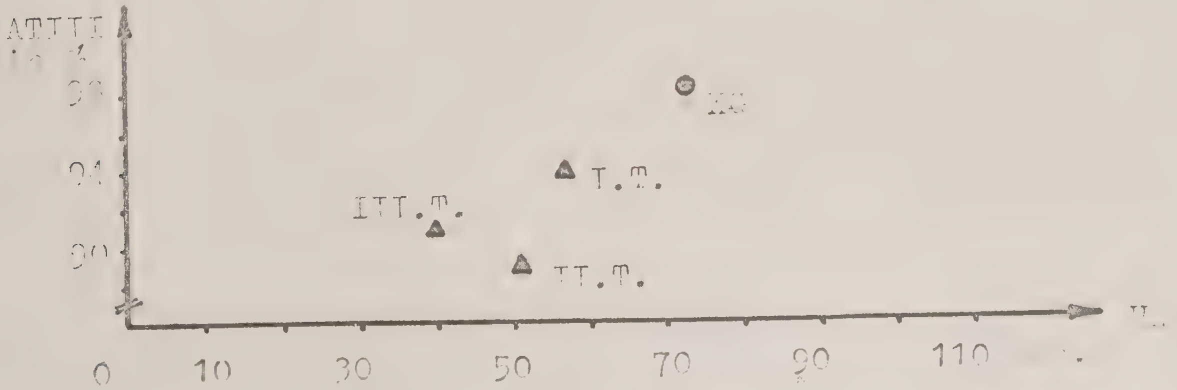


Abb.28 : Anwendung der Testkombination bei Probanden während der Gravidität

4.4. Bestimmung der AT III-Aktivität und HMA bei Frauen mit oralen Kontrazeptiva

4.4.1. OC - Zusammensetzung und Wirkungsweise

Für die Empfängnisverhütung stehen heutzutage eine ganze Reihe von Methoden und Mitteln zur Verfügung. Eine der aussichtsreichsten, d.h. mit einer sehr niedrigen Versager - quote (Pearl-Index : 1-3) behafteten Methode ist die An - wendung von oralen Kontrazeptiva.
Die OC sind Ovulationshemmer und Präparate zur hormonellen Schwangerschaftsverhütung. Bis vor etwa 30 Jahren waren sexuelle Abstinenz, Coitus interruptus, Kondom und die Variante nach Knaus-Ogino die einzigen Methoden der Em - pfängnisverhütung. Ihre Nachteile sind allgemein bekannt. Deshalb kam es nach der erfolgreichen Anwendung von OC durch Pincus und Rock Mitte der fünfziger Jahre zur schnel - len Verbreitung der neuen Substanzen. Sie bestehen im all - gemeinen aus einer Östrogen- und einer Gestagenkomponente. Die synthetischen Östrogene und Gestagene verdanken ihren breiten Anwendungsbereich der Tatsache, daß sie im Gegen - satz zu den natürlichen Ovarialhormonen oral anwendbar sind. Die wichtigsten Substanzengruppen der synthetischen Östrogentherapie sind : Östradioläther, Östradiolester, Stilbene und konjugierte Östrogene, und bei den Gestagenen handelt es sich um die Ester des 17-Hydroxyprogesteron oder um Derivate des Testorenons bzw. 19-Nortestosterons. Der Wirkmodus beruht im wesentlichen auf einer Gonado - tropin-Hemmung im HVL mit Ausbleiben bzw. Abschwächung des LH-Gipfels. Das Follikelwachstum und die Follikel - reifung bleibenaus. Außerdem fehlen jetzt die stimulieren - den zentralen Impulse auf die Ovarien, ihre Funktion wird eingeschränkt, die Ovulation bleibt aus. Es kommt nicht zur vollen sekretorischen Umwandlung des Endometriums, der Zervixschleim bleibt viskös mit verminderter Penetrations - fähigkeit für Spermien.
Es gibt bei der hormonellen Kontrazeption in Abhängigkeit von der Applikation der Hormone verschiedene Therapieformen.

Die klassische Form ist die monophasische oder Einphasen - therapie. Sie besteht in der täglichen Verabfolgung eines Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparates (Non-Ovlon, Gravistat, Ovosiston) vom 5. - 25. Zyklustag. Dann erfolgt eine 1wöchige Einnahmepause, der sich eine erneute 21tägige Medikationsphase anschließt.
Neben der klassischen hormonellen Kontrazeption mittels Einphasentherapie gibt es als Modifikation dazu die Zwei - phasen- oder Sequentialtherapie. Sie ist dadurch charak - terisiert, daß in der 1. Phase des Zyklus (5.-18.Zyklustag) ausschließlich Östrogene und vom 19.-25.Zyklustag, also in der 2. Phase Östrogene und Gestagene verabfolgt werden. Nach einer sich anschließenden 7tägigen Einnahmepause wird wieder mit der Östrogentherapie (1. Phase des nächsten Behandlungszyklus) begonnen. Diese Therapieform entspricht weitestgehend den physiologischen Vorgängen im menstruellen Zyklusgeschehen und ist dadurch sehr gut verträglich, in der kontrazeptiellen Sicherheit ist aber die Zweiphasen - therapie (Pearl-Index : 3) der Einphasentherapie (Pearl-Index : 1) unterlegen. Dieser Unterschied ist im wesent - lichen darauf zurückzuführen, daß bei der Zweiphasen - therapie die zentrale Hemmung lediglich durch Östrogene erfolgt und zum anderen die kontrazeptiell wirksamen Veränderungen des Zervixschleimes ausbleiben.
Eine weitere Therapieform ist die Anwendung von Depot - präparaten. Hier hat sich vorallem die "Wochenpille" bewährt. In jeder von 3 aufeinanderfolgenden Wochen wird eine Tablette eines Depotöstrogens und danach in der 4. Woche ein Depotgestagen eingenommen. Eine Woche später beginnt man wieder mit der ersten Depotöstrogentablette. Zwischen der Gestagen- und ersten Ostrogenverabfolgung kommt es zur gestageninduzierten Hormonentzugsblutung. Der Vorteil dieser Applikationsmethode besteht darin, daß pro Woche nur eine einmalige Einnahme erforderlich ist. In der Tabelle IX ist die pharmakologische Zusammen - setzung der einzelnen OC-Präparate aufgeschlüsselt.

Tabelle IX : Zusammensetzung der OC-Präparate

Handelsname	Zusammensetzung	mg/T	T/Zykl.
Non-Ovlon	Äthinylöstradiol	0,050	21
	Noräthisteronazetat	1,000	
Gravistat	Äthinylöstradiol	0,050	21
	D-Norgestrel	0,250	
Gravistat 125	Äthinylöstradiol	0,050	21
	N-Norgestrel	0,125	
Ovosiston	Mestranol	0,080	21
	Chlormadinonazetat	0,002	
Sequenz -	Mestranol	0,100	14
Ovosiston	Mestranol und	0,080	7
	Chlormadinonazetat	2,000	
Depotsiston	Äthinylöstradiolsulfonat	1,000	3
	Noräthisteronazetat	10,000	

Wie bei jedem Pharmakon kannes auch bei den hormonellen Kontrazeptiva neben dem erwünschten Antifertilitätseffekt zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen. Zu den am häufig - sten beklagten Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Kopfschmer - zen, schmerzhaftes Spannungsgefühl in den Mammae, Gewichts - zunahme, psychotische Störungen, Pigmentationsstörungen der Haut und Haarausfall.
Die Zahl der Mitteilungen über unerwünschte Nebenwirkungen bei Einnahme hormoneller Kontrazeptiva ist in den ver - gangenen Jahren kontinuierlich gestiegen.

4.4.2. Verhalten der Leberfunktion, des Blutdruckes und der Hämostase unter OC-Einnahme

Zur Frage der Leberschädigung liegen seit den frühen 60-er Jahren zahlreiche Publikationen vor. Lauritzen (1973) gibt zwar eine Veränderung der Lebermorphologie zu, verneint aber das Auftreten von akuten Leberzellschä-

digungen bei lebergesunden Frauen. Die Mehrzahl der Autoren (Balázs 1977, Fengler 1978, Gögler 1978, Mölleken 1979, Pansold 1974, Rasenack 1978, Roschlau 1981) ist sich jedoch in dem Fakt einig, daß die meißten der angewandten OC zu Veränderungen der Morphologie und Funktion der Leber führen. Roschlau (1977) konkretisierte diese Leberver - änderungen durch OC und spricht in diesem Zusammenhang sogar von einer "Pathologie der Prophylaxe". Er bildete 7 Kategorien :

1. - die nicht cholestatischen Hepatosen,
2. - die cholestatischen Hepatosen,
3. - die reaktive Hepatitis vom Typ der Virushepatitis,
4. - die Zirkulationsstörungen der Leber mit Sinusoid - ektasen bis zur Peliosis hepatis,
5. - die fokale noduläre Hyperplasie mit möglicher Ausbildung eines Hepatoms,
6. - die malignen entarteten Hepatome (hepatozelluläre Carcinome),
7. - Budd-Chiari-Syndrom.

Diese auftretenden Veränderungen sind abhängig von der zugeführten Steroiddosis, der Einnahmedauer und der Zu - sammensetzung der synthetischen Sexualsteroide (Brügmann 1978).

Tabelle X : Veränderung der Leberenzyme durch OC

Transaminasen (SGOT,SGPT)	↑
alkalische Phosphatase	↑
Leuzinaminopeptidase	↑
- Glutamylpeptidase	↑
- Glukuronidase	↑
Cholinesterase	↓
Laktatdehydrogenase	↓
Bromsulphaleinretention	↑
Bilirubin	↑
- Aminolävulinsäure	↑
Koproporphyrin I	↑

Lauritzen (1973) untersuchte die Konzentrationen verschiedener Leberenzyme im Plasma und fand die in Tabelle X dargestellten Resultate. Die erhöhten Transaminasewerte sind der wesentlichste Hinweis auf eine Leberparenchymschädigung. SGPT ist dabei regelmäßig höher als SGOT; es kommen ungewöhnlich hohe Werte vor (Roschlau 1977).
Zahlreiche Publikationen erschienen, die auf den kausalen Zusammenhang OC - Auftreten von Lebergeschwülsten aufmerksam machten (Baum 1973, Edmondson 1976, Lie 1982, Rasenack 1978, Roschlau 1981, Schramm 1981). Neben gutartigen Fällen wurde aber auch das Auftreten von malignen Geschwülsten beschrieben (siehe Abb.29).
Pansold (1974) beobachtete sogar Fälle von cholestatischen Ikteren bei OC-Einnahme.
Damit stellen alle Lebererkrankungen eine absolute Kontraindikation für die hormonelle Kontrazeption dar (Holzmann 1972, Pansold 1974).

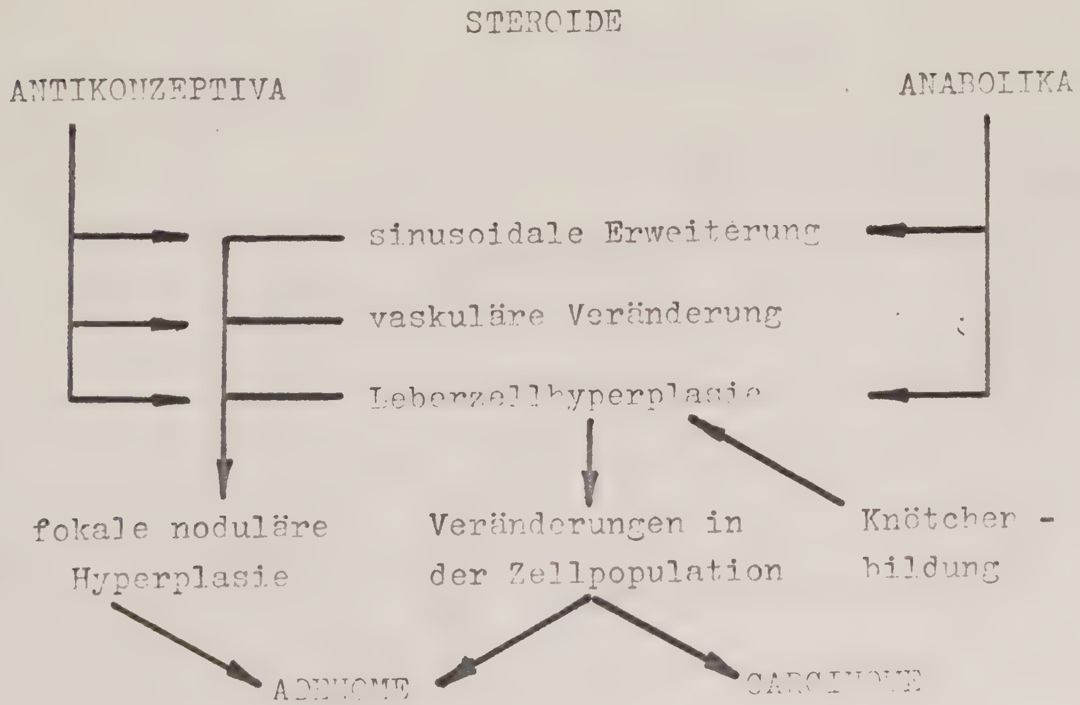


Abb.29 : Zusammenfassung der proliferativen Leberveränderungen, die durch Steroide hervorgerufen werden (Popper 1977)

Unter Applikation hormoneller Kontrazeptiva kann es zu einem Blutdruckanstieg kommen (Hamann 1982). Dieser korreliert mit den gleichlaufenden Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In erster Linie ist dafür die Östrogen-Komponente verantwortlich zu machen, die darüber hinaus eine Potenzierung durch die leicht - östrogene Teilwirkung einiger Gestagene erfährt. Die Östrogene bedingen eine Mehrproduktion des Angiotensino - gens in der Leber mit folgender deutlichen Erhöhung von Angiotensin II. Letzteres führt über eine starke Vaso - konstriktion und über eine Steigerung der Aldosteron - produktion zu einer Erhöhung des Systemblutdruckes (siehe Abb.30)(Hamann 1982).

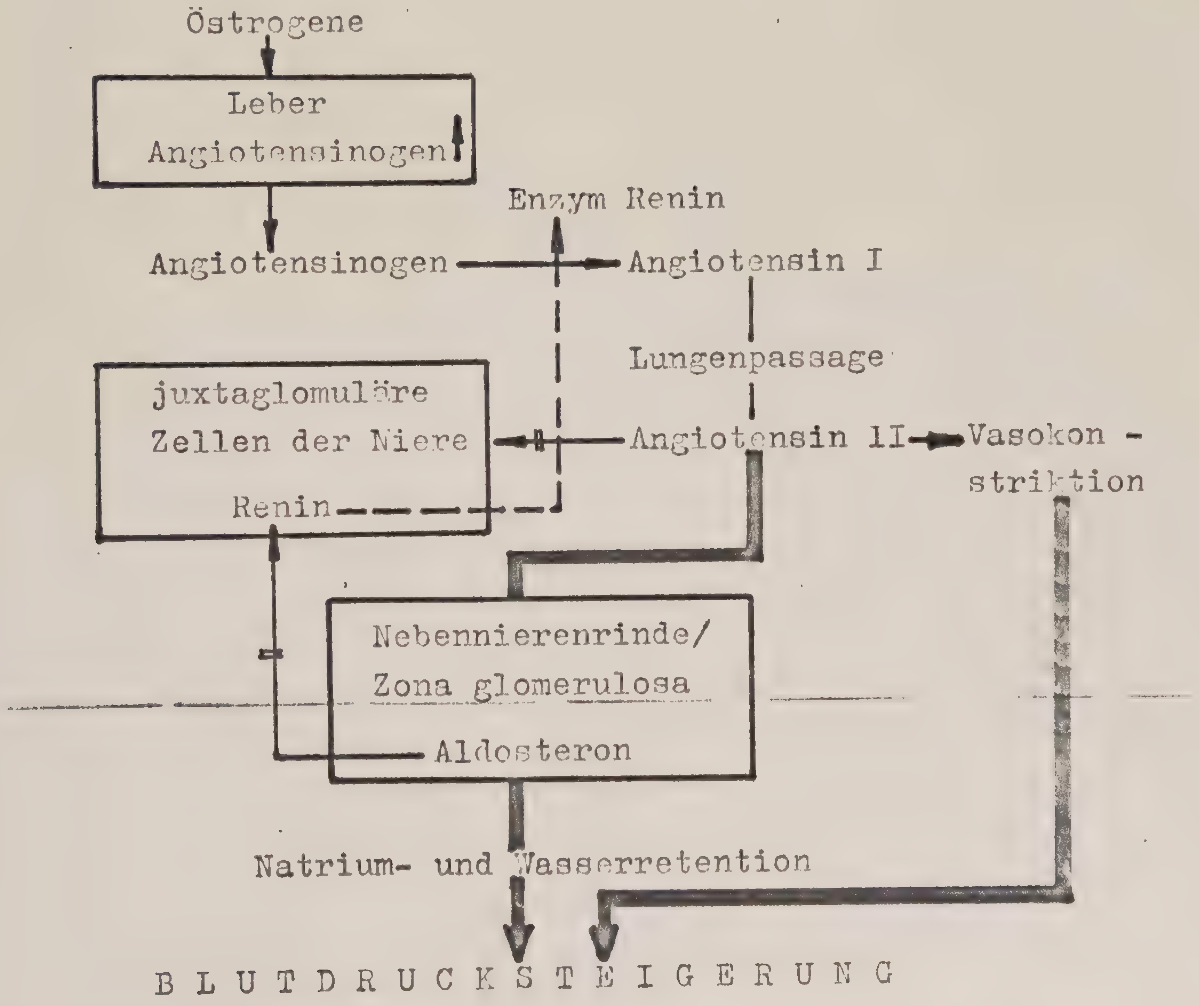


Abb.30 : Beeinflussung der Blutdruckregulation durch hormonelle Kontrazeptiva

Die relative Häufigkeit, mit der Frauen unter OC eine arterielle Hypertonie entwickeln, wobei der kritische Zeitpunkt der Hochdruckentwicklung innerhalb der ersten 3 Einnahmezyklen liegt, läßt sich mit 1 - 2 % veranschlagen. Die Blutdruckwerte normalisieren sich aber überwiegend in einem Zeitraum von 3 - 6 Monaten nach dem Absetzen der OC ohne antihypertensive Therapie.

Die hormonelle Kontrazeption stellt keine völlig indif - ferente Therapie dar. Die Erhöhung des Erkrankungsrisikos an Thromboembolien gilt heute als allgemein gesichert. In den letzten Jahren wurden große statistische Studien von verschiedenen Arbeitsgruppen durchgeführt (Boston Collaborative Drug Surveillance Programme 1973, Collabo - rative group for the study of stroke in young women 1973, Drill 1972, Inman 1970, Ludwig 1971, Vessey 1970 und 1973), die eine 4 - 14 mal höhere Morbiditäts- bzw. Mortalitäts - rate an thromboembolischen Ereignissen bei Gebrauch von OC nachwiesen.
Als Ursache für die erhöhte Incidence an Thromboembolien werden Veränderungen im Sinne einer Hyperkoagulabilität des Blutes angesehen, wobei die thrombogene Wirkung der weiblichen Sexualsteroide schwerpunktmäßig auf einer Aktivierung der plasmatischen Gerinnungsvorgänge und einer Förderung der venösen Stase beruhen soll. Es kommt unter Einfluß von OC zu einer Erhöhung der Konzentration an plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Diese Beeinflussung er - folgt wahrscheinlich über die Veränderung der Lebermor - phologie und -funktion besonders durch die Östrogenkompo - nente dieser Arzneimittelgruppe.
Eine Reihe von Autoren bestätigen dieses : Erhöhung von

Faktor I	-	Ambrus 1969
Faktor II	-	Amris 1967, Nilsson 1967
Faktor V	-	Davies 1978
Faktor VII	-	Davies 1978, Poller 1977
Faktor VIII	-	Nilsson 1967
Faktor IX	-	Davies 1978, Graeff 1979
Faktor X	-	Pálos 1974, Poller 1977
Faktor XII	-	Schander 1974
Plasminogen	-	Klöcking 1975, Ludwig 1971.

Frick (1975) konnte im Serum von Frauen, die OC nahmen, eine Zunahme fibrinolytischer Spaltprodukte nachweisen, und deuten die Anregung der Fibrinogenolyse als Faktor der Gegensteuerung zur Thromboseneigung. Eine Hyperfibrinolyse wurde von Hilden (1967) und Kühne (1972) gefunden, während Amris (1967) und Nilsson (1967) keine Veränderungen in der fibrinolytischen Aktivität feststellen konnten. Andererseits fanden Carvalho (1977) und Graeff (1979) vermehrt hochmolekulare Fibrinogenkomplexe als Hinweis auf eine klinisch stumme Thrombose.

Die Verminderung gerinnungshemmender Faktoren ist von großer Bedeutung in der Pathogenese der Thrombose. Einer der wichtigsten Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung ist das AT III. Auswirkungen des Östrogeneinflusses auf die AT III-Aktivität waren zu erwarten, da sämtliche antiproteolytischen Hemmkörperkonzentrationen einer hormonellen Kontrolle unterliegen (Duck 1973, Nilsson 1967, Vogel 1956). Unter Östrogentherapie wurde ein AT III - Abfall beschrieben (Barrowcliffe 1978, Davies 1978, Fagerhol 1970, Fareed 1980, Graeff 1979, Kaulla 1971, Lechner 1977, Leff 1979, Loo 1971, Nagy 1977, Pálos 1974, Witt 1977). Die angegebene Verlustrate der AT III-Aktivität lag zwischen 9 - 25 %. Als Ursache für das Absinken des AT III-Spiegels im Blut wurde ein erhöhter Verbrauch an Inhibitorkapazität postuliert. Bei der Entstehung der Thrombose spielen auch die Thrombozyten eine bedeutende Rolle. Unter OC-Applikation kommt es zur Erhöhung der Thrombozytenzahl (Lorrain 1972, Ludwig 1970, Vogel 1969) und zu Veränderungen in der Plättchenmorphologie. Weiterhin wurde eine qualitative Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch die Sexualsteroide hinsichtlich einer gesteigerten Aggregationsneigung (Freddin 1971, Halberstadt 1971, Lecompte 1973, Poller 1969), sowie der Tendenz zu einer erhöhten Adhäsivität (Caspary 1965, Elkeles 1968) gefunden. Diese Veränderungen der Thrombozytenfunktion im Sinne einer gesteigerten Adhäsivität und Aggregation stehen in kausaler Beziehung zu einem erhöhten Thromboserisiko.

Neben den Veränderungen des Gerinnungssystems könnten Einwirkungen auf das Gefäßsystem und daraus resultierende hämodynamische Alterationen für eine mögliche Einwirkung auf die Thromboembolierate verantwortlich sein. Aus dem Zusammenwirken von Hyperkoagulabilität und direkten substantiellen und funktionellen Gefäßeffekten kann sich eine Prädisposition ergeben, die nach hinzutreten syn - ergistisch wirkender thrombophiler Momente in einer manifesten venösen oder arteriellen Thrombose realisiert werden. Tatsächlich sind unter Östrogen-Gestagen-Gaben an der glatten Muskulatur Veränderungen im Sinne eines Tonusabfalls beobachtet worden (Kühne 1972). Es kommt zur Erhöhung der Dehnbarkeit der Venenwände (Mackie 1978). Uber die Senkung des Venentonus wird eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit induziert. Hierdurch erklärt sich die Zunahme variköser Veränderungen.

4.4.3. Klassifikation nach Patientenalter

In der von uns durchgeführten Studie untersuchten wir 178 Frauen, die im Alter von 16 - 54 Jahren waren und seit mindestens 1 Monat OC einnahmen.
Da uns in der AK V (45 - 54 Jahre) nur 4 Patientinnen zur Verfügung standen, möchten wir diese Ergebnisse bei der Diskussion außer acht lassen.
Die von uns erzielten Ergebnisse sind in der Tabelle XI dargestellt.

Tabelle XI : AT III- und HNA-Werte bei Frauen mit OC in den verschiedenen Altersklassen

Altersklasse	AT III	HNA
I (16-18 Jahre)	90,[illegible] %	39,16 sec.
II (19-24 Jahre)	90,9 %	36,70 sec.
III (25-34 Jahre)	[illegible]9,2 %	36,05 sec.
IV (35-44 Jahre)	85,7 %	34,26 sec.

Während in den AK I bis III die AT III-Werte etwa gleich waren, konnten wir in der AK IV einen leichten Abfall er - mitteln. Die Unterschiede in den einzelnen AK waren aber untereinander nicht signifikant. Im Vergleich zur weib - lichen Kontrollgruppe wiesen die Frauen der AK I bis IV der Patientengruppe einen ca. 8 - 11 % niedrigeren AT III-spiegel auf - diese Unterschiede waren in allen AK signifikant. (siehe Abb. A19)
Betrachtet man die HNA-Werte benachbarter AK, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Vergleicht man die AK I und IV der Frauen die OC einnehmen, so ist der Unter - schied signifikant. Im Vergleich zur weiblichen Kontroll - gruppe ist die HNA um das Doppelte erhöht - dieser Unter - schied ist hoch signifikant. (siehe Abb. A20)

4.4.4. Verhalten der Aktivitäten in Abhängigkeit von der Einnahmedauer der OC

- Problem der Einnahmedauer der OC aus der Sicht der internationalen Literatur

Die Veränderungen der Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren setzt kurz nach Beginn der OC-Therapie ein (Amris 1967) und ist spätestens ab 3.Monat signifikant unterschiedlich zur Normalgruppe (Poller 1977). Nach dem Absetzen der OC kommt es innerhalb kurzer Zeit zur Normalisierung. Ein Anstieg des Plasminogens wurde nach 1 Monat (Ludwig 1971, Ygge 1969) und der antifibrinolytischen Aktivität nach 6 Monaten beobachtet (Ygge 1969).
Auf den AT III-Spiegel wirken die OC schon innerhalb des 1. Therapiezyklus (Kaulla 1971). Der signifikante Abfall der AT III-Aktivität erfolgt innerhalb der ersten 10 Tage

(Kaulla 1970 und 1971). Wessler (1976) erzielte in seinen Untersuchungen die niedrigsten AT III-Werte nach ein - monatiger OC-Einnahme. Marciniak (1974) fand jedoch keine Beziehung zwischen Einnahmedauer und AT III-Spiegel, was mit der Feststellung von Doll (1970) übereinstimmen würde, nämlich, daß die Gebrauchsdauer der OC das Risiko an Thromboembolien zu erkranken nicht beeinflußt.
Die AT III-Normalwerte werden nach dem Absetzen schnell wieder erreicht. Die angegebene Zeit dafür schwankt zwischen 7 - 18 Tagen (Beller 1977, Poller 1978). Unter OC-Therapie wurde ab 5./6. Therapiemonat eine Erhöhung der Thrombozytenzahl registriert (Ygge 1969). Ein Absinken der Adhäsionsneigung erfolgt bereits nach 2 - 3 Monaten (Ygge 1969), während die gesteigerte Aggregationsneigung erst nach 12 - 18 Monaten festgestellt werden konnte (Poller 1977).

- AT III- und HNA-Verhalten unter OC bei verschiedener Einnahmedauer - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Hinsichtlich der Einnahmedauer haben wir unsere Patientinnen in 5 Gruppen eingeteilt, wie aus Tabelle XII ersichtlich ist. Während die kürzeste Einnahmedauer 1 Monat betrug, war die längste 10 Jahre.

Tabelle XII : AT III- und HNA-Werte bei Frauen mit OC bei verschiedener Einnahmedauer

Einnahmedauer	AT III	HNA
bis 6 Monate	89,0 %	37,35 sec.
bis 1 Jahr	90,6 %	37,10 sec.
bis 3 Jahre	88,5 %	36,53 sec.
bis 5 Jahre	91,1 %	36,29 sec.
über 5 Jahre	88,8 %	34,25 sec.

Bereits nach 6 monatiger Einnahme oraler Kontrazeptiva konnten wir einen Abfall der AT III-Aktivität auf 89 %

verzeichnen. Aber auch nach mehrjähriger OC-Einnahme blieb die AT III-Aktivität auf diesem Niveau und sank nicht weiter ab. (siehe Abb. A21)
Für die HNA ist der selbe Trend sichtbar. Es trat kein signifikanter Unterschied - weder zwischen den benachbarten noch den höchsten und niedrigsten Werten - bei der HNA- und der AT III-Bestimmung auf. (siehe Abb. A22)
Damit würden unsere Ergebnisse mit der Aussage von Marci - niak übereinstimmen, der keine Beziehung zwischen Einnah - medauer und AT III-Spiegel fand.

4.4.5. Verhalten der Aktivitäten in Abhängigkeit von der Kontrazeptivaart

- Literaturübersicht

In den letzten 20 Jahren erfolgte eine Optimierung der hormonellen Kontrazeptiva durch die Anderung der quanti - tativen Zusammensetzung (Dosis) und der Art der hormonellen Substanzen. Die heutigen OC-Arten enthalten 10 - 20 mal weniger Progesteron und 2 - 5 mal weniger Östrogen als die ersten Produkte (Aitken 1979). Diese war durch den Ein - satz der neuentwickelten synthetischen Steroide möglich - trotzdem treten noch die unerwünschten Nebenwirkungen auf. Die hormonellen Kontrazeptiva wirken durch ihren Östrogen - gehalt (Lauritzen 1973). Dieser ist aber zugleich die Hauptursache für die meisten Nebenwirkungen, so z.B. für die erhöhte Incidence an thromboembolischen Phänomenen (Doll 1970, Eisen 1975, Greig 1977, Holzmann 1972, Kühne 1972). Die Gestagene haben keinen Einfluß auf die Throm - boserate (Bolton 1968) bzw. fand Nilsson (1967) sogar eine Senkung der Thrombosefrequenz. OC mit einem niedrigen Östrogenanteil weisen eine geringere Thrombosehäufigkeit auf. Deshalb auch die Empfehlung an die Pharmakaindustrie, den Östrogenanteil in den OC so weit wie möglich zu senken, daß zwar der kontrazeptive Effekt noch erhalten ist, aber die Nebenwirkungen auf ein Minimum reduziert werden. Im allgemeinen wird den Sequenzpräparaten auf

Grund ihres höheren Östrogenanteils eine größere Risiko - gefahr für das Entstehen einer Thrombose nachgesagt als den Kombinationspräparaten.
Die Gestagene haben keinen oder nur einen sehr geringen Einfluß auf die Blutgerinnung (Lauritzen 1973). Sie be - einflussen weder die Konzentration der Gerinnungsfaktoren (Poller 1969 und 1971) noch den AT III-Spiegel (Fagerhol 1970, Greig 1977, Howie 1970, Kobayski 1977).
Die Östrogene hingegen sind sowohl für das Absinken des AT III-Spiegels (Aaro 1974, Brozovic 1977, Conrad 1972, Fagerhol 1970, Gens 1980, Kobayski 1977, Sagar 1976, Zuck 1973) als auch für den Konzentrationsanstieg der Gerin - nungsfaktoren (Brozovic 1977, Graeff 1977, Greig 1977, Davies 1976, Poller 1978) verantwortlich.
In Bezug auf die Thrombozyten sind es wiederum die Östro - gene, die eine Veränderung bewirken (Bolton 1968, Elkeles 1968) und zu einer Steigerung der Aggregation führen (Davies 1976, Hakin 1969, Lecompte 1973, Poller 1969).
Ein vermehrtes Auftreten von Fibrinogen wurde unter Östro - gengabe beobachtet (Brakman 1964, Brozovic 1977) - ebenso wie ein östrogenbedingter Anstieg der FSP (Carvalho 1977, Frick 1975). Das fibrinolytische System wird durch die Östrogene gehemmt (Davies 1976).
Lediglich auf die Gefäße haben die Gestagene eine er - wähnenswerte Wirkung - sie induzieren einen Abfall des Tonus der glatten Muskulatur in den Venenwänden und bedingen somit das Entstehen von Varizen (Beneke 1971, Kühne 1972, Mackie 1978).

- AT III- und HNA-Verhalten unter OC bei verschiedenen Kontrazeptivaarten - eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Wir untersuchten die Wirkung der bei uns in der DDR ver - wendeten OC-Präparate Non-Ovlon, Gravistat, Gravistat 125, Ovosiston, Sequenz-Ovosiston und Depotsiston auf die AT III-Aktivität und die HNA.
Da uns für unsere Untersuchungen lediglich 2 Patientinnen

unter Gravistat 125 - Therapie zur Verfügung standen, lassen wir diese erzielten Ergebnisse außer Betracht, da sie uns als nicht relevant genug erscheinen.

Tabelle XIII : AT III- und HNA-Werte bei Frauen mit verschiedenen OC-Präparaten

Präparat	AT III	HNA
Non-Ovlon	89,0 %	35,17 sec.
Gravistat	90,0 %	36,49 sec.
Ovosiston	89,9 %	37,54 sec.
Sequenz-Ovosiston	87,3 %	35,45 sec.
Depotsiston	86,9 %	39,59 sec.

Die 3 Kombinationspräparate Non-Ovlon, Gravistat und Ovosiston, die ungefähr die gleiche Menge an Östrogenen enthalten, weisen auch in der AT III-Aktivität einen ähn - lichen Spiegel auf - während Sequenz-Ovosiston und Depot - siston einen geringen Abfall der AT III-Werte gegenüber den erstgenannten Präparaten erkennen ließen. Der Unter - schied ist jedoch nicht signifikant.
Bei der Betrachtung der HNA-Werte konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen OC-Arten finden.
Die von uns erzielten Ergebnisse sind in Abb. A23 und A24 graphisch dargestellt.
Während Conard (1972) bei Frauen, die OC mit niedriger Östrogenkomponente einnahmen eine Verminderung des AT III-Spiegels in nur 8 - 15 % beobachtete, ermittelte er bei Frauen, die OC mit hohem Östrogenanteil (über 0,075 mg/ Tablette) einnahmen bei 63 % einen AT III-Abfall.
Im Gegensatz dazu konnten wir weder bei der AT III- noch bei der HNA-Bestimmung Unterschiede zwischen den einzelnen OC-Präparaten mit unterschiedlichem Östrogengehalt fest - stellen.

4.4.6. Prüfung der klinischen Aussagekraft der Test - kombination AT III und HNA bei einer ausgewählten Patientengruppe

Auf Grund der bekannten Nebenwirkungen der OC auf ver - schiedene Funktionssysteme gehört es zur Betreuung von Frauen mit OC, daß regelmäßig das Verhalten der Leber - enzyme und der Blutdruck überprüft wird. Es ist jedoch leider noch nicht üblich, bei Frauen mit OC nach einer Hyperkoagulabilität zu fahnden.
Hyperkoagulabilität - die gesteigerte Gerinnungsbereit - schaft des Blutes beeinhaltet eine erleichterte Aktivier - barkeit des Gerinnungssystems mit beschleunigter Gerinn - selbildung (Matthias 1979). Sie stellt damit einen klini - schen Risikofaktor bei der Entstehung einer Thromboembolie dar. Es kommt dabei zur Erhöhung der Konzentration der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, VIII, IX, X, sowie der HNA und zum Absinken des AT III-Spiegels. Auch im Fibrinolyse- und Thrombozytensystem werden Veränderungen verzeichnet. Die Thrombozytenaggregation und -adhäsivität verstärkt sich, Thrombozytenzahl und -konzentration weisen eine Steigerung auf. Im Fibrinolysesystem wurde eine verminderte fibrinolytische Aktivität und eine erhöhte Konzentration an Fibrinogen und zirkulierenden Fibrinmonomerkomplexen ge - funden. Nach Kaulla (1977) sollten daher zur Aufdeckung einer Ubergerinnungstendenz folgende Parameter gemeinsam bestimmt werden : AT III-Aktivität, Thrombinbildungsrate und die spontane Thrombozytenaggregation, um festzustellen, ob es sich um eine plasmatische Ubergerinnung oder um eine erhöhte Thrombozytenaggregation handelt.
Innerfield (1976) spricht bei stark erhöhten HNA-Werten und stark verminderter AT III-Aktivität bereits von Zeichen eines "präthrombotischen Status".
Von den 178 von uns untersuchten weiblichen Patientinnen, die unter OC-Therapie standen, stellten wir bei 17 Pat. stark verminderte AT III-Aktivität und erhöhte HNA fest. Deshalb haben wir die 17 Pat. in einer "Risikogruppe" zusammengefaßt (siehe Abb.31).

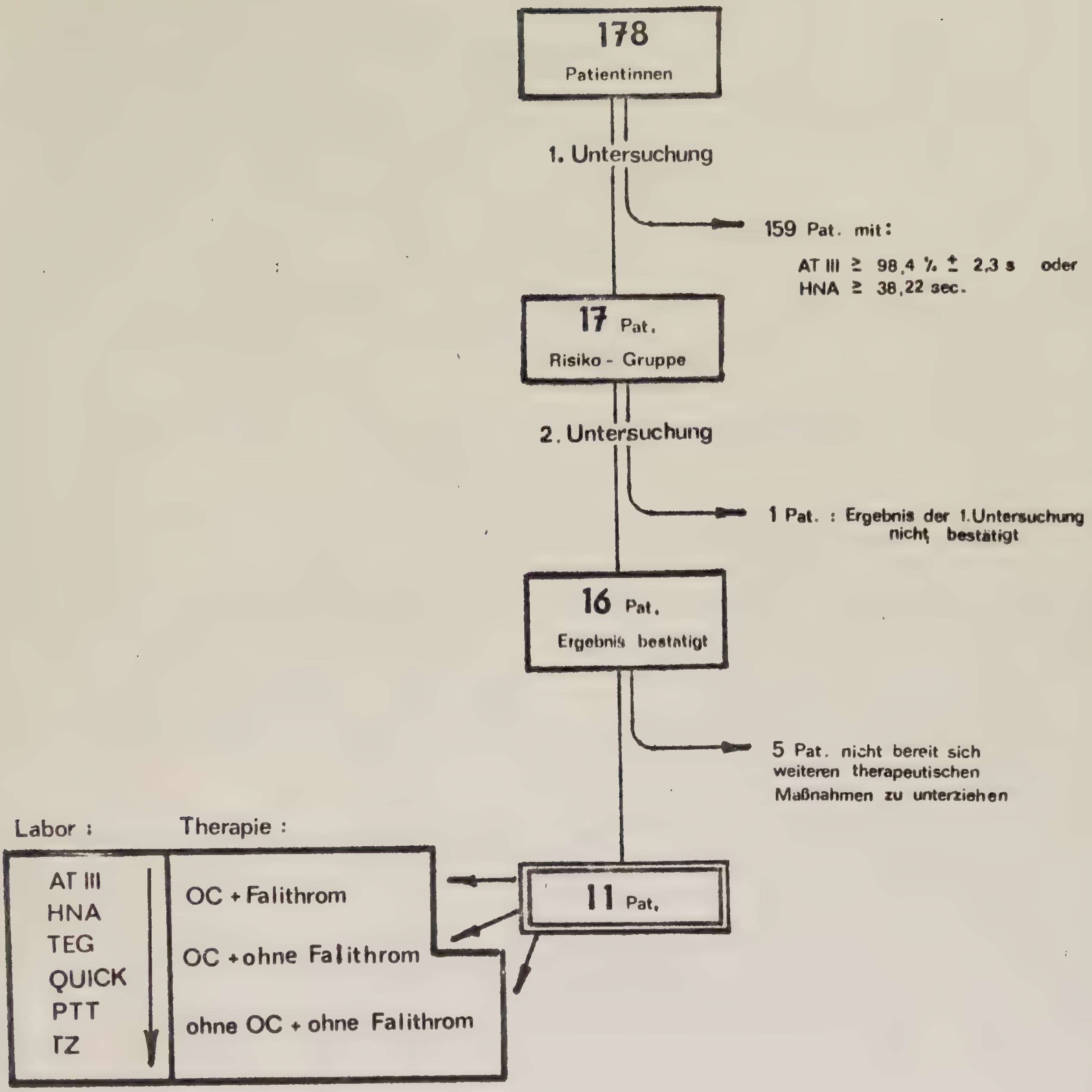


Abb.31 : Therapiemaßnahmen und gerinnungsanalytische Untersuchungen bei einer ausgewählten Patientengruppe

4.4.6.1. Verhalten der Aktivitäten der ermittelten Risikogruppe

Die Patientinnen der Risikogruppe waren in einem Alter von 23 - 46 Jahren, wobei die Mehrzahl von ihnen der AK IV

angehörte. In ihrer Eigenanamnese wiesen 2 Pat. eine Thrombophlebitis bzw. TVT auf. Etwa ein Drittel der Pa - tienten der Risikogruppe gab Varizen in der EA/FA an. Die OC-Arten verteilten sich wie folgt :

- 5 Pat. standen unter Non-Ovlon-Therapie,
- 6 Pat. unter Gravistat-Therapie,
- 2 Pat. unter Ovosiston-Therapie und
- 4 Pat. unter Sequenz-Ovosiston-Therapie.

Tabelle XIV : AT III-Werte und HNA-Werte der 1. Untersuchung

	1. Untersuchung	Kontrollwert
AT III	75,9 %	98,4 %
HNA 0,06	26,1 sec.	71,8 sec.

Tabelle XV : AT III-Werte und HNA-Werte der 2. Untersuchung

	2. Untersuchung	Kontrollwert
AT III	75,03 %	98,4 %
HNA 0,06	27,6 sec.	71,8 sec.

Bei der 2. Untersuchung der Risikogruppe erzielten wir fast die gleichen Werte, wie bei der 1. Untersuchung. Größere Abweichungen wurden nur in je einem Fall bei der AT III- und HNA- Bestimmung bei ein und demselben Patien - ten gefunden. Die 16 Patientinnen der Risikogruppe wurden über die bei ihnen gefundenen veränderten Werte informiert und hinsichtlich weiterer Therapiemaßnahmen beraten. 11 Patientinnen erklärten sich bereit, an weiteren Unter - suchungen teilzunehmen und sich den vorgeschlagenen

Therapiemaßnahmen zu unterziehen. (siehe Abb.31 und A25 Abb. A26)

4.4.6.2. Übersicht über therapeutische Maßnahmen und Laborergebnisse bei einer Risikogruppe

4.4.6.2.1. Veränderung des Gerinnungspotentials durch das Zusatzmedikament Falithrom

Auf Grund der festgestellten Hyperkoagulabilität entschlossen wir uns den 11 Pat. prophylaktisch Falithrom zu verordnen.

- Struktur und Wirkungsweise von Falithrom

Falithrom gehört zu den oralen Antikoagulantien und damit zur pharmakologischen Klasse der Antithrombotika. Das Ziel der Antikoagulantientherapie ist es, durch Reduktion der Gerinnungsfähigkeit des Blutes einer Disposition für thromboembolische Erkrankungen entgegenzuwirken, ohne daß dabei die Hämostase beeinträchtigt wird. Die Hemmung der Gerinnungsvorgänge kann prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen :

- indirekt - durch die Hemmung der Synthese der Gerinnungsfaktoren = Syntheseblocker oder
- direkt - durch die Hemmung der Wirkung der Gerinnungsenzyme = Wirkungsblocker.

Zu den Syntheseblockern gehören neben den 1,3-Indandionen die Kumarine. In der DDR kommt fast ausschließlich das Phenprocoumon - ein 4-Hydroxykumarinderivat (Falithrom - VEB Fahlberg-List Magdeburg) als indirekt wirkendes Antikoagulant zur Anwendung.
Die Wirkung der Verbindungen der Kumarinreihe beruht auf der kompetativen Verdrängung des Phytomenadion (Vit.K) in der Leber mit nachfolgender Hemmung der Vit.K-abhängigen Biosynthese des Prothrombin, Faktor VII, IX und X.
Vitamin K greift in den metabolischen Prozeß bei der Umformung des Präkursor-Proteins in das spezifische Gerin -

nungsprotein ein. Seine Rolle besteht in der Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X darin, daß es die Karboxylierung von Glutaminsäureresten zu γ-Karboxyl - glutaminsäureresten in den Präkursoren dieser Gerinnungs - faktoren bewirkt. Die Hemmung der Vit.K-Funktion durch Kumarine führt daher zur Störung der Ausbildung der spe - zifischen Konformation und damit zum Auftreten inkompletter, nicht aktivierbarer, auch als PIVKA (protein induced by vitamin K absence) bezeichneter Vorstufen der Gerinnungs - proteine (siehe Abb.32). Derartige PIVKA-Formen sind für Faktor II, VII, IX und X nachgewiesen. Diesen Molekülen fehlen die für ihre Aktivierung notwendigen calciumbinden - den Gruppen, die von den γ-Karboxyl-Glutaminsäureresten gebildet werden (Markwardt 1976, Richter 1979).

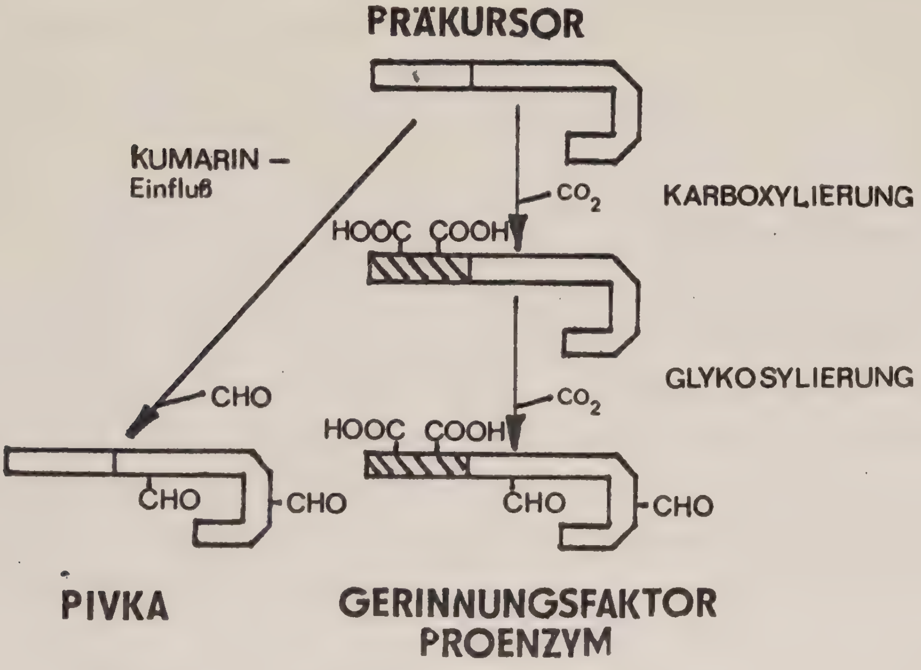


Abb.32 : Schema der Biosynthese der Vit.K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Richter 1979)

Nachteilig bei der Falithrom-Therapie wirkt sich jedoch die lange Latenzzeit bis zur Erzielung der Hypokoagulabilität, bedingt durch die lange HWZ und die Synthesehemmung der

Gerinnungsfaktoren, sowie die erschwerte Steuerbarkeit durch häufige Interferenz mit anderen Pharmaka aus. Regelmäßige Laborkontrollen sind auf Grund eines erhöhten Blutungsrisikos während der Falithrom-Therapie notwendig.

- Literaturübersicht

Bei der Anwendung von oralen Antikoagulantien konnte eine höhere AT III-Wirkung, bedingt durch einen erhöhten Plasmaspiegel gesichert werden (Bull 1980, Duck 1979, Marciniak 1974, Shapiro 1981).
Shapiro (1981) und Marciniak (1974) beobachteten, daß bei kongenitalem AT III-Mangel bereits schon geringe Mengen von Antikoagulantien genügen, um innerhalb kurzer Zeit den AT III-Spiegel zu erhöhen. Die oralen Antikoagulantien sind damit die Therapie der Wahl bei Patienten mit kon - genitalem AT III-Mangel.

- Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Unter Berücksichtigung der starken Plasma-Eiweiß-Bindung, der Interferenz mit anderen Pharmaka und der Kontraindi - kationen für eine Antikoagulantientherapie wurden die 11 Pat. auf einen Quick-Wert von 25 % eingestellt und einer engmaschigen Kontrolle unterzogen. Es traten bei der mit Falithrom behandelten Risikogruppe weder Blutungen noch andere Arzneimittelnebenwirkungen auf, die zum Ab - bruch der Therapie hätten zwingen können. Die Falithrom-Therapie dauerte 3 Monate.

Tabelle XVI : AT III-Werte und HNA-Werte der Risiko - gruppe unter Falithrom-Therapie

	Falithrom	Kontrollwert
AT III	103 %	98,4 %
HNA 0,06	32,7 sec.	71,8 sec.

Im Vergleich zur Risikogruppe war ein deutlicher Anstieg des AT III-Spiegels von etwa 25 % zu verzeichnen, so daß sogar der Wert der Normalgruppe gering überschritten wurde. Der Unterschied ist hoch signifikant. (siehe Abb. A25)
Die HNA veränderte sich unter OC und Falithrom gering im Verhältnis zur Risikogruppe - sie blieb auf dem zur Normalgruppe signifikant erhöhten Niveau. (siehe Abb. A26)
In der Abb. A27 ist der Vergleich der Einzelwerte der AT III- und HNA-Bestimmung der Risikogruppe und der Patienten unter dem Zusatzmedikament Falithrom dargestellt.
Der Anstieg der AT III-Aktivität wäre erklärbar durch die verminderte Thromboplastin- und Thrombinbildung unter Falithromtherapie, dem ein geringerer Verbrauch an AT III-Inhibitorkapazität folgen würde.
Die von uns erzielten Ergebnisse stimmen mit den von Bull (1980), Duck (1979) und O'Brien (1977) gemachten Angaben überein.
Da das Falithrom die Thrombozytenfunktion unbeeinflußt läßt, die Patientinnen aber weiter ihre OC einnahmen, wäre das HNA-Verhalten möglicherweise erklärbar.

4.4.6.2.2. Veränderung des Gerinnungspotentials nach Absetzen der Falithrom-Therapie unter OC

Zwei Monate nach Absetzen des Zusatzmedikamentes Falithrom bestimmten wir abermals die AT III-Aktivität und die HNA.
Die Patientinnen nahmen aber weiter ihre OC ein.

Tabelle XVII : AT III-Werte und HNA-Werte der Risikogruppe nach Absetzen der Falithrom-Therapie unter OC

	ohne Falithrom	Kontrollwert
AT III	82,6 %	98,4 %
HNA 0,06	37,8 sec.	71,8 sec.

Nach dem Absetzen der oralen Antikoagulantien kam es zu einem Absinken der AT III-Aktivität um ca. 20 %. Dieser Unterschied ist signifikant zur Falithrom-Gruppe und zur AG 1 der Kontrollgruppe (siehe Abb. A25 und A28).
Die HNA blieb im wesentlichen unbeeinflußt. Sie sank zwar gering gegenüber der Gruppe mit Falithrom, aber der Unter - schied war nicht signifikant (siehe Abb. A26 und A28).

4.4.6.2.3. Veränderung des Gerinnungspotentials nach Absetzen der OC

Da nach Absetzen des Zusatzmedikamentes Falithrom bei den Patientinnen mit OC stark erniedrigte AT III-Werte und eine erhöhte HNA ermittelt wurden, setzten wir die OC ab und verordneten diesen Patientinnen einen Intrauterin - pessar (IUD). Zwei Monate nach dieser Therapiemaßnahme wiederholten wir unsere Bestimmungen.

Tabelle XVIII : AT III-Werte und HNA-Werte der Risiko - gruppe nach Absetzen der OC

	ohne OC	Kontrollwert
AT III	94,1 %	98,4 %
HNA 0,06	60,4 sec.	71,8 sec.

Es ist ein deutlicher Anstieg der AT III-Aktivität, sowie eine Verminderung der HNA zu verzeichnen. Damit ist in beiden Aktivitäten ein signifikanter Unterschied gegenüber der von uns ermittelten Risikogruppe festzustellen. Die Werte für die ermittelten Aktivitäten bewegen sich in Richtung der AG 1 der Kontrollgruppe. Es tritt eine Nor - malisierung der beiden Gerinnungsparameter ein - obwohl die jeweiligen Mittelwerte der Kontrollgruppe nicht er - reicht werden (siehe Abb. A25, A26 und A29).

4.4.6.3. Verhalten der Werte anderer Gerinnungsteste bei den einzelnen Therapiemaßnahmen der Risikogruppe

- Erklärung der einzelnen Gerinnungsteste

Neben der Bestimmung der AT III-Aktivität und der HNA wurden bei den 11 Pat. der Risikogruppe auch noch die Thromboplastinzeit nach Quick, die partielle Thrombo - plastinzeit (PTT), die Thrombinzeit und das Thrombelasto - gramm (TEG) ermittelt.
Der Thromboplastinzeit-Wert ist eine Globalmethode zur Kontrolle des exogenen Systems. Neben dem Fibrinogen werden die Faktoren II, V, VII und X erfaßt. Die Thrombo - plastinzeit wird nicht in Sekunden, sondern in Prozent des Normalwertes angegeben. Sein Normalbereich liegt zwischen 80 - 100 % (Grenzwert : 70 - 80 %).
Mit der Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit werden alle plasmatischen Gerinnungsfaktoren des endogenen Systems mit Ausnahme des Faktors IV, VII, Pf3 erfaßt. Das zugesetzte Cephalin hat die Eigenschaft des Pf3, Kaolin sorgt für die optimale Aktivierung der Faktoren XII und XI. Der Normalbereich liegt zwischen 30 - 40 sec. (Grenz - wert : 25 - 30 sec.).
Die Thrombinzeit-Bestimmung erfaßt die letzte Phase der Gerinnung, die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin, sowie die Fibrinpolymerisation zum Fibringe - rinnsel. Sie ist also von der Thrombinkonzentration, der Menge des Fibrinogens und der vorhandenen Antithrombine abhängig. (siehe Abb.33)
Die Thrombelastographie ermöglicht mittels besonderer Vorrichtungen (Thrombelastograph) die fortlaufende Re - gistrierung des Gerinnungsvorganges, in dem eine konti - nuierliche Messung der Elastizität des entstehenden Blutgerinnsels erfolgt.
Die Normwerte für die einzelnen Meßgrößen, durch die der Kurvenverlauf bestimmt wird, sind :

- r-Zeit = Retraktionszeit : 5 - 10 min.,

- k_1-Zeit = Thrombusbildungszeit : 3 - 9 min.
- k_2-Zeit 20 - 38 min.,
- max. = Maximalamplitude : 43 - 58 mm .

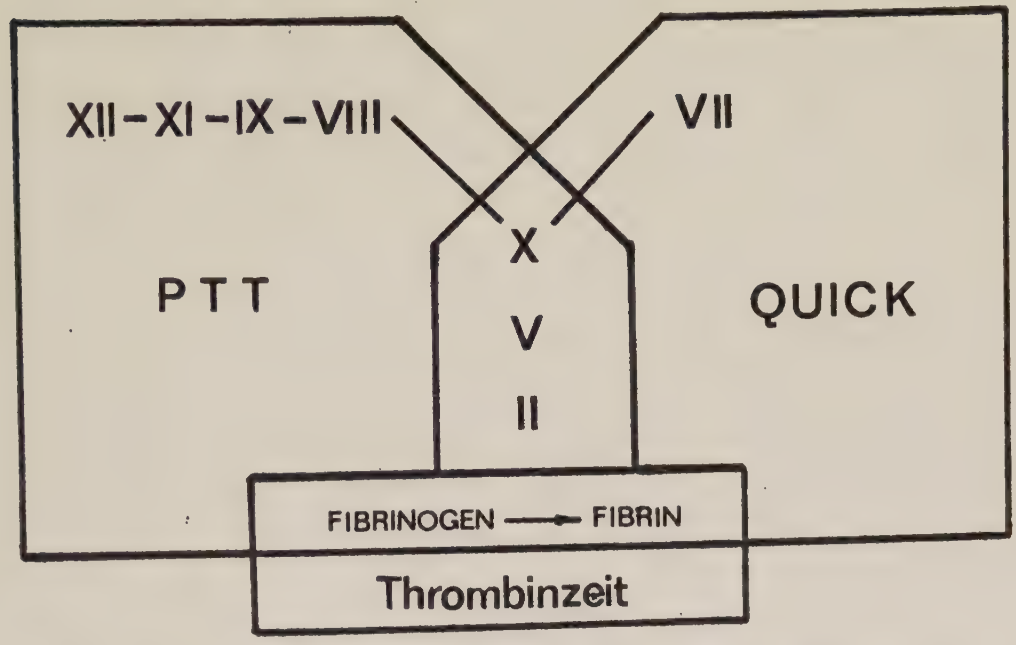


Abb.33 : Empfindlichkeit der Globalteste PTT, Quick und Thrombinzeit gegenüber den plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Matthias 1979)

- Literaturübersicht

Eine Hyperkoagulabilität weist sich gerinnungsanalytisch durch kurze GZ, kurze PTT- und Thrombinzeit aus. Zur weit - gehenden Erfassung der verschiedenen Thrombose begünsti - genden Gerinnungsparameter stellte Kaulla (1974) eine sogenannte "Hyperkoagulations-Testreihe" zusammen, die 9 verschiedene Untersuchungen enthält : Thrombinbildungs - test, AT III-Aktivitätsbestimmung, Athanolgelation-Test, Euglobulinlysezeit, Bestimmung der Thrombozytenaggregation, Thrombozytenzahl, des Fibrinogens und der Fibrinabbau - produkte und das TEG. Bei bestehender Hyperkoagulabilität zeigt das TEG, als Resultante aller fördernder und hemmender Faktoren der Gerinnung und der Fibrinolyse, eine Verkürzung

der Retraktionszeit (r-Zeit) und der Thrombusbildungszeit (k-Zeit) sowie eine Zunahme der mit der maximalen Thrombus - elastizität erfaßten Gerinnselfestigkeit (Lorrain 1972, Ludwig 1970, Matthias 1976 und 1979). Das TEG kann aber die Gefahr der potentiellen Thrombusbildung unterschätzen, da es nur den kombinierten Effekt des endogenen Gerinnungs - mechanismus, die Thrombozytenfunktion, Fibrinogen und Fibrinolyse - nicht aber die Veränderungen im exogenen Gerinnungssystem mißt (Poller 1978). Auch ist es für nur geringe Abweichungen vom Normalen nicht empfindlich genug (Kaulla 1964).
Während Kaulla (1971) und Schander (1974) eine ausgeprägte Gerinnungsbeschleunigung in allen 3 Parametern des TEG bei Frauen, die unter OC-Therapie standen, ermittelten, berichteten Hiemeyer (1971) und Mettler (1972) von keinen signifikanten Veränderungen zum Ausgangswert bei ihren OC-Patientinnen. Unter Falithrom-Therapie kommt es ebenfalls zur Verlänge - rung aller TEG-Parameter (Matthias 1979).

- Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Tabelle XIX : Quick-, PTT- und Thrombinzeit-Werte der Risikogruppe bei den Therapiemaßnahmen

	Quick	PTT	Thrombinzeit/E
2.Untersuchung	82,1 %	30,7 sec.	14,7/14,7 sec.
Falithrom	25,0 %	37,6 sec.	16,9/14,7 sec.
ohne Falithrom	85,8 %	34,0 sec.	15,6/14,8 sec.
ohne OC	88,3 %	35,2 sec.	14,2/14,2 sec.

Der Quick-Wert der Risikogruppe lag bei der 2.Untersuchung im unteren Normbereich. Unter Falithrom-Therapie wurde er auf 25 % eingestellt. Nach dem Absetzen von Falithrom und der OC lagen die Quick-Werte im Normalbereich (siehe Abb. A30).

Der PTT-Wert der Risikogruppe befand sich bei der 2.Unter - suchung an der unteren Grenze des Normalwertes, wobei 5 Pat. einen PTT-Wert im Grenzbereich aufwiesen. In den anderen Gruppen lagen die Werte im Normalbereich (siehe Abb. A31).

Der Einstellwert der Thrombinzeit betrug 14,7 sec.. Dieser Wert wurde auch als Mittelwert für die Risikogruppe bei der 2.Untersuchung ermittelt, wobei 3 Pat. eine um mindestens 1 sec. niedrigere Thrombinzeit aufwiesen als ihr entsprechender Einstellwert war. Die Falithrom-Gruppe hatte Thrombinzeit-Werte, die ungefähr 2 sec. höher lagen als ihr Einstellwert. Die Thrombinzeit der Patientengruppe ohne Falithrom/mit OC war gegenüber dem Einstellwert nur wenig erhöht. In der Gruppe ohne Falithrom/ohne OC waren Einstellwert und Thrombinzeit gleich (siehe Abb. A32).

Tabelle XX : TEG-Werte der Risikogruppe bei den Therapiemaßnahmen

	r-Zeit	k_1-Zeit	k_2-Zeit	max.
2.Untersuchung	7,6 min.	4,4 min.	26,5 min.	51,9 mm
Falithrom	13,0 min.	12,0 min.	43,5 min.	51,0 mm
ohne Falithrom	7,0 min.	3,6 min.	22,9 min.	50,9 mm
ohne OC	8,7 min.	5,1 min.	26,5 min.	49,6 mm

Die einzelnen Meßgrößen des TEG der Risikogruppe befanden sich bei der 2. Untersuchung alle im Normbereich. Im unteren Normbereich lagen jedoch bei der r-Zeit : 3 Pat. (Werte kleiner als 6 min.), bei der k_1-Zeit : 5 Pat. (Werte kleiner als 4 min.) und bei der k_2-Zeit : 5 Pat. (Werte kleiner als 25 min.). 3 Pat. wiesen bei der max.-Bestimmung Werte im oberen Normalbereich (größer als 55 mm) auf.
In der Falithrom-Gruppe wurden die Normwerte bei allen Meßgrößen bis auf max., im Sinne einer Verlängerung der r-, k_1- und k_2-Zeit, überschritten.
Die Werte der Gruppe ohne Falithrom/mit OC sind vergleich - bar mit denen der Risikogruppe.
Bei der Gruppe ohne Falithrom/ohne OC kam es zu einem Anstieg der Mittelwerte der r-, k_1- und k_2-Zeit, sowie zum Abfall der max.-Werte. Alle Werte bewegten sich im Norm - bereich. (siehe Abb. A33)

4.4.7. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Probanden mit OC

Beim Vergleich der Mittelwerte der einzelnen AK ist jeder Test für sich allein in der Lage zwischen der Gruppe der Frauen mit OC und der weiblichen Kontrollgruppe signifikante Unterschiede aufzuzeigen. (siehe Abb.34a)
Eine genaue Zuordnung zu einer dieser beiden Gruppen ist jedoch bei den erzielten Einzelwerten der AT III-Bestimmung im konkreten Fall nicht möglich, da etwa 70 % der Probanden beider Gruppen die gleichen AT III-Werte aufweisen.
Betrachtet man die HNA-Werte, so kann in nur etwa 5 % eine eindeutige Zuordnung nicht erfolgen.

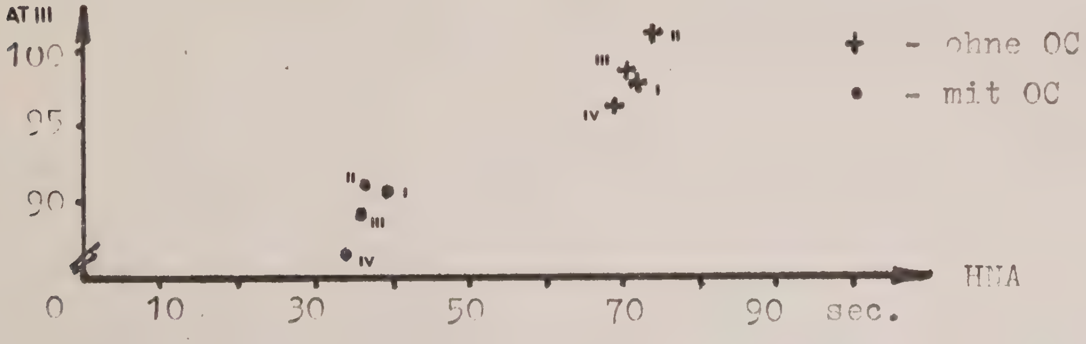


Abb.34a : Anwendung der Testkombination bei Frauen mit und ohne OC

Von den 178 Frauen mit OC weisen lediglich 4 Patientinnen, d.h. 2 % dieser Probandengruppe eine HNA über 55 sec. auf. Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, daß die Hälfte der Patientinnen aus der Gruppe der Frauen ohne OC, die eine HNA unter 55 sec. aufweisen, der AK IV angehören.

Durch die Kombination beider Teste haben wir eine Risiko - gruppe ermittelt, zu der Frauen mit einem AT III-Spiegel unter 98,4 % - 2,3 s und HNA unter 38,22 sec. gehören. Die Risikogruppe wurde den folgenden Therapiemaßnahmen unterzogen :

- Verabreichung des Zusatzmedikamentes Falithrom;
- Absetzen des Falithrom, Beibehaltung der OC-Einnahme;
- Absetzen der OC.

Die erwarteten Veränderungen der AT III-Aktivität und der HNA wurden durch unsere Testkombination sicher erfaßt. Die Abb.34b verdeutlicht dieses.

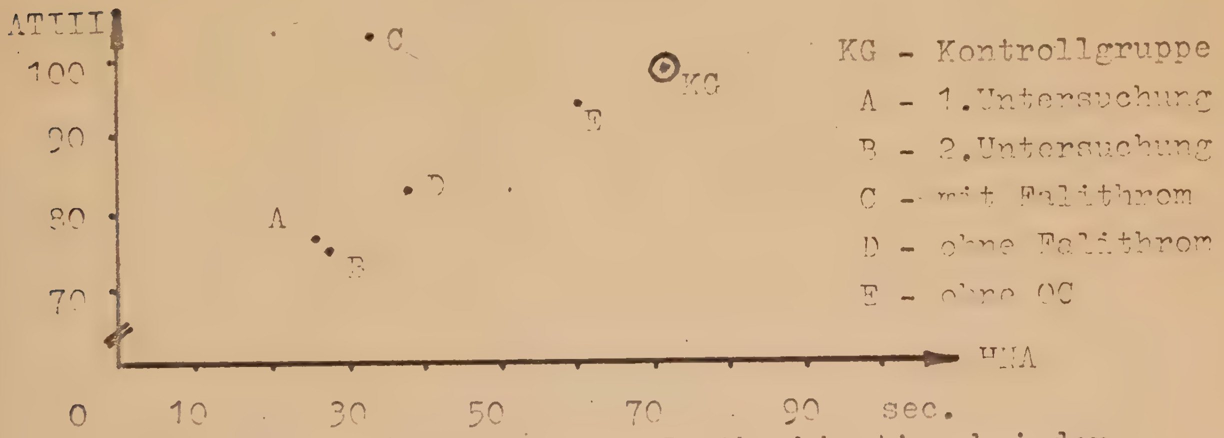


Abb.34b : Anwendung der Testkombination bei der Risikogruppe während der Therapiemaßnahmen

Die Globalteste PTT, Quick, Thrombinzeit und auch das TEG weisen während der verschiedenen Therapiemaßnahmen, außer unter Falithrom, nur geringe Veränderungen auf. Alle er - mittelten Werte bewegen sich im Normbereich - selbst bei der Risikogruppe lassen sie keine Veränderungen im Sinne einer Hyperkoagulabilität erkennen, so daß wir zu dem Schluß gekommen sind, daß diese Tests zur Ermittlung einer Risikogruppe nicht empfindlich genug sind. Die durch unsere Testkombination ermittelte Risikogruppe konnte durch diese

4.5. Frauen mit/ohne OC und mit/ohne Angabe von Varizen in der Eigen- oder Familienanamnese

4.5.1. Bedeutung der Varizen für das Gerinnungspotential

Erweiterungen der Venen sind ein häufiges Krankheitsbild. Es handelt sich dabei entweder um sackförmige Varizen mit Umbau der Venenwand oder sie liegen in diffuser Form als Phlebektasie vor. Diese Veränderungen entstehen als Aus - druck einer besonderen Belastung und sind bei großen Venen meist durch eine Klappeninsuffizienz bedingt, wobei die Ursachen schließlich in einem Mißverhältnis zwischen Gefäßinnendruck und Gefäßwiderstand zu suchen sind. Für die auftretende Widerstandsschwäche kommen angeborene Faktoren, entzündliche Erkrankungen und mechanische Ursachen in Frage. Zusätzlich wirken Erschwerungen des venösen Ab - flusses durch den graviden Uterus, benachbarte Lymphknoten - metastasen und Thrombosen.
Varizen kommen bevorzugt an den unteren Gliedmaßen vor, besonders im Bereich der Vena saphena. Die wesentlichen Folgen bestehen im Auftreten von Thrombophlebitiden und Thrombosen. Ein weiterer komplizierter Befund sind tro - phische Geschwüre an den Unterschenkeln als Ausdruck einer chronischen Ernährungsstörung (variköser Symptomkomplex mit Ulcus cruris). Außerdem besteht die Gefahr der Ruptur und der Blutung der Varizen.
Nach dem Virchowschen Ursachentrias sind die Varizen, bei denen es zu Strömungsverlangsamungen des Blutes kommt, ein Risikofaktor bei der Pathogenese der venösen Thrombosen (Kakkar/Sonderdruck, Schöndorf 1980, Vinazzer 1975).
Aus diesem Grund haben wir die von uns untersuchten Frauen mit und ohne OC je nach Auftreten von Varizen in der EA/FA aufgeteilt.

4.5.2. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Tabelle XXI : AT III-Werte und HNA-Werte der Frauen ohne Oc und mit/ohne Varizen in EA/FA

FRAUEN OHNE OC				
	OHNE VARIZEN		MIT VARIZEN	
	AT III	HNA	AT III	HNA
AK I	97,9 %	72,11 sec.	98,7 %	77,33 sec.
AK II	101,1 %	74,40 sec.	100,4 %	63,75 sec.
AK III	98,6 %	70,85 sec.	98,1 %	69,25 sec.
AK IV	96,6 %	69,77 sec.	96,1 %	65,18 sec.

Beim Vergleich der Frauen ohne OC hinsichtlich ihrer Varizenanamnese stellt man bis auf die AK I höhere Werte in der Gruppe ohne Varizen fest. Der Befund in der AK I könnte aber zufällig sein, da über die Hälfte der Frauen der Gruppe mit Varizen diese Angabe nur für die FA machen konnte. Alle AK-Unterschiede waren nicht signifikant (siehe Abb. A34).

Während in der AK I die HNA in der Gruppe ohne Varizen höher war als in den entsprechenden AK der Gruppe mit Varizen war in AK II, III und IV das Gegenteil der Fall. Bis auf AK IV waren alle Unterschiede statistisch nicht signifikant (siehe Abb. A35).

Tabelle XXII : AT III-Werte und HNA-Werte der Frauen mit OC und mit/ohne Varizen in EA/FA

FRAUEN MIT OC				
	OHNE VARIZEN		MIT VARIZEN	
	AT III	HNA	AT III	HNA
AK I	90,8 %	40,82 sec.	89,4 %	36,14 sec.
AK II	91,7 %	37,68 sec.	88,8 %	34,19 sec.
AK III	89,9 %	39,01 sec.	89,0 %	36,41 sec.
AK IV	87,2 %	35,65 sec.	83,4 %	31,13 sec.

Bei der Gegenüberstellung der AT III-Werte zeichnen sich für jede AK höhere Werte in der Gruppe ohne Varizen ab, ohne jedoch statistisch signifikant unterschiedlich zu sein (siehe Abb. A36).
Der gleiche Trend ist für die HNA ermittelt worden. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den entsprechenden AK festzustellen (siehe Abb. A37).

4.5.3. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Probanden mit/ohne Varizen

Entgegen unseren Erwartungen konnten wir weder bei der AT III- noch bei der HNA-Bestimmung signifikante Unter - schiede zwischen altresgleichen Gruppen mit/ohne Varizen bei Frauen, die keine OC einnahmen, ermitteln. Auch die Kombination beider Teste half nicht in der Unterscheidung weiter. Selbst bei Einnahme von OC, einem zusätzlichen Risikofaktor für die Ausbildung einer Hyperkoagulabilität, differenzieren sich beide Gruppen nicht voneinander (siehe Abb.35).

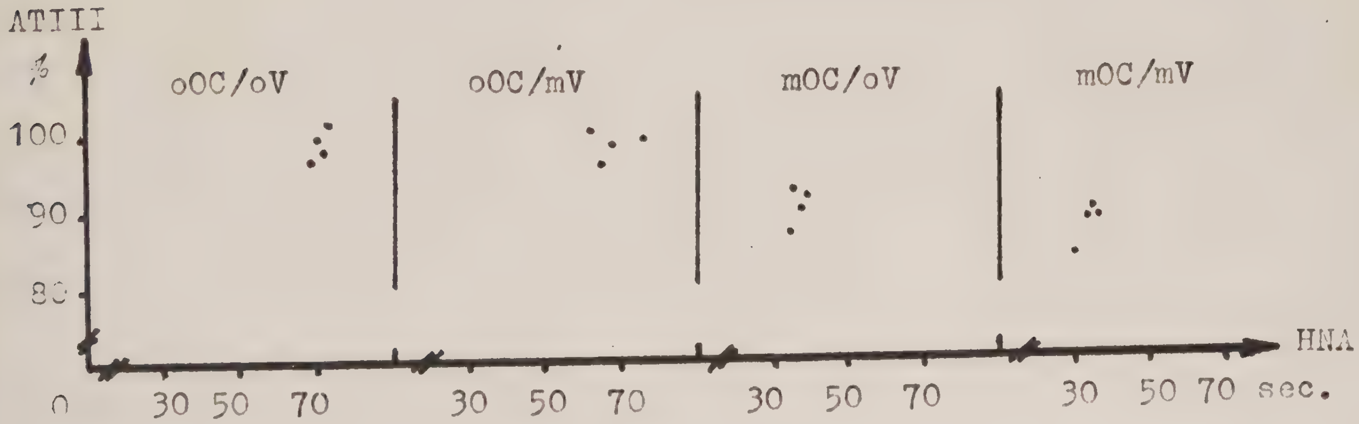


Abb.35 : Anwendung der Testkombination bei Frauen mit/ohne Varizen und mit/ohne OC

Wir sind jedoch der Ansicht, daß unsere ermittelten Ergeb - nisse auf Grund der zu geringen Anzahl der untersuchten

Patienten mit Varizen für die Erstellung einer klinischen Aussage nicht relevant sind. Auch eine Unterscheidung zwischen den Angaben von Varizen in der EA/FA muß Beach - tung finden, um ein objektives Untersuchungsergebnis zu erhalten.

Eine erneute Untersuchung mit der Testkombination an Patienten mit Varizen unter Berücksichtigung der bereits erwähnten Kautelen ist notwendig, um eine endgültige Aussage über den Einfluß von Varizen auf die AT III- und HNA-Bestimmung treffen zu können.

Auf Grund klinischer Erfahrungen ist jedoch Zurückhaltung bei der Verordnung von OC an Patienten mit Varizen, die einen zusätzlichen Risikofaktor bei der Entstehung einer Thrombose darstellen, geboten.

4.6. Vergleich der Ausgangswerte bei den Aktivitäts - bestimmungen mit den Werten nach zweimonatiger Einnahme von OC

4.6.1. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

In einer direkten Gegenüberstellung haben wir bei 9 Frauen, die im Alter von 16 - 33 Jahren waren und weder OC noch sonstige Arzneimittel einnahmen die AT III- und HNA-Be - stimmung durchgeführt. Anschließend wurden diese 9 Pro - bandinnen unter OC-Therapie gestellt (es erhielten : 6 von ihnen Sequenz-Ovosiston, 2 Gravistat, 1 Depotsiston) und nach zweimonatiger Einnahmedauer die AT III- und HNA-Bestimmung wiederholt.

Tabelle XXIII : AT III-Werte und HNA-Werte vor und nach zweimonatiger OC-Einnahme

	AT III	HNA
vor OC-Therapie	98,2 %	70,67 sec.
nach OC-Therapie	88,6 %	36,89 sec.

Die AT III-Werte zeigten nach zweimonatiger OC-Therapie eine etwa 11 %ige Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ohne OC. (siehe Abb. A38)
Die HNA stieg nach der OC-Therapie auf das Doppelte an (siehe Abb. A39).
Die Unterschiede bei beiden Aktivitäten waren signifikant.

4.5.2. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Frauen vor und nach zweimonatiger Therapie mit OC

Jeder Test für sich allein ist beim Vergleich der Mittel - werte in der Lage zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede aufzuzeigen.
Bei der HNA-Bestimmung ist dieser besonders deutlich.
Eine genaue Zuordnung der erzielten Einzelwerte zu einer der beiden Gruppen ist bei der AT III-Bestimmung nicht immer möglich, wobei dies bei der HNA-Bestimmung in jedem Fall erfolgt. (siehe Abb.36)

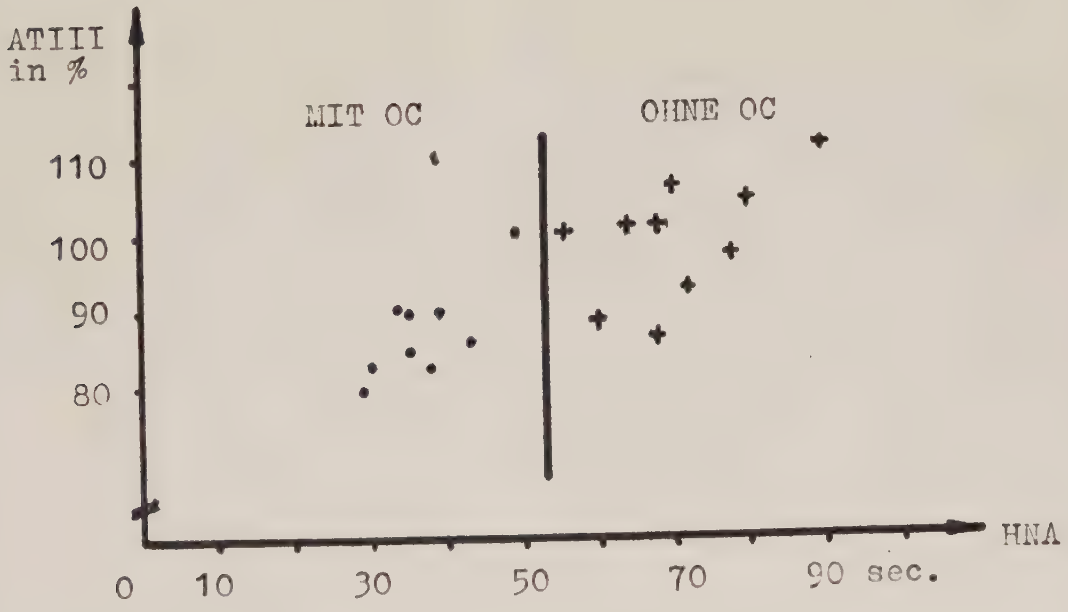


Abb.36 : Anwendung der Testkombination bei Frauen vor und nach zweimonatiger OC-Therapie

Vor Therapiebeginn mit OC weisen die Frauen alle HNA-Werte über 50 sec. auf, während bereits nach zweimonatiger OC-Therapie alle Werte unter 50 sec. lagen. Deshalb sind wir der Meinung, daß die HNA-Bestimmung besonders für die Unterscheidung der beiden Gruppen geeignet ist.

4.7. Prüfung der Testkombination bei verschiedenen Patientengruppen

4.7.1. Leberzirrhose

4.7.1.1. Pathologische Veränderungen

Die Leberzirrhose ist eine chronische Lebererkrankung, bei der eine fortdauernde, mit Faserbildung einhergehende Entzündung des Gefäßbindegewebes und ein schubweiser Untergang von Leberzellen mit nachfolgender Bildung von neuem Parenchym miteinander verknüpft sind und verschiedene anatomische und klinische Bilder gestalten. Sie verändert eingreifend den anatomischen Bau und die Funktion der Leber und kann in jedem Lebensalter vorkommen - bevorzugt aber die mittleren und höheren Jahrgänge. Männer sind doppelt so häufig befallen wie Frauen.
Die Leberzirrhose hat statistisch in den letzten Jahren zugenommen. Leider läßt sich ein Großteil der Zirrhosen des Menschen ätiologisch nicht erklären - 4 Faktoren sind jedoch allgemein bekannt : Alkoholabusus, Virushepatitis, Fehlernährung und toxische Schädigung.
Die schweren Leberveränderungen bei der Zirrhose führen zu 2 Hauptfolgen :

- dem portalen Hochdruck, als direkte Folge der Durchschnittsverengung der Pfortaderverzweigung innerhalb der Leber und
- dem Aszites.

Infolge der portalen Hypertension entwickelt sich ein ziemlich leistungsfähiger extrahepatischer Kreislauf mit Ausbildung von Ösophagusvarizen, Caput medusae usw. . Eine Leberinsuffizienz setzt oft erst später ein. Zur Prognose der Leberzirrhose ist zu sagen, daß eine Restitutio ad integrum nicht möglich ist. Sie kann im günstigsten Fall stationär werden, was sich mikroskopisch durch den Rückgang der entzündlichen Veränderungen, scharfe Abgrenzung zwischen Parenchym und Bindegewebe und fehlenden Zellnekrosen kundtut. Meist verläuft die Zirrhose aber

progredient und es tritt nach verschieden langer Dauer der Tod ein. Die Leberzirrhose findet sich zu etwa 5 % im Sektionsmaterial Pathologischer Institute.

4.7.1.2. Veränderungen des hämostatischen Potentials

Ergebnisse von Koagulationsstudien bei Patienten mit Leberzirrhose wurden in letzter Zeit in großem Ausmaß publiziert. Es gilt danach als bewiesen, daß die Leber - zirrhose eine Ursache für eine gestörte intravasale Gerinnung ist (Aurousseau 1981, Dymock 1975, Lane 1977, Langkopf 1975, Rake 1970, Schaps 1978, Stolle 1976).
Auf Grund einer verminderten Syntheseleistung der Leber kommt es zum Mangel an den plasmatischen Gerinnungs - faktoren II, X, V, VII, IX, XI, XII und Fibrinogen (Au - rousseau 1981, Dymock 1975, Frick 1968, Haschen 1977, Stolle 1976). Die Vit.K-abhängigen Faktoren II, VII, IX und X zeigen als erste einen Konzentrationsabfall. Rake (1970) fand außerdem eine Hyperfibrinolyse.
Bei diesem Krankheitsbild werden in der Literatur be - trächtliche Verminderungen der AT III-Aktivität beschrie - ben (Aurousseau 1981, Braunstein 1976, Damus 1975, Lechner 1977). Zumeist lagen die Werte unter 60 % der Norm. Die erhebliche Senkung des Serumspiegels ist durch den Nieder - gang des Leberparenchyms, das den Hauptsyntheseort des AT III darstellt, bedingt.
Neben der verminderten Synthese der Gerinnungsfaktoren wurden bei Leberzirrhose auch Thrombozytopenien und Throm - bozytenfunktionsstörungen beobachtet (Frick 1968, Harenberg 1981, Ludlam 1977 und 1979, Roberts 1972). Ludlam (1979) fand erhöhte ß-TG-Werte im Plasma.

4.7.1.3. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Unser untersuchtes Patientengut bestand aus 24 Probanden, alle im Alter von 31 - 70 Jahren, mit einer klinisch manifesten Leberzirrhose. Es setzte sich aus 5 weiblichen und 19 männlichen Patienten zusammen. Die durchschnitt -

liche Krankheitsdauer betrug zwischen 7 und 20 Jahren. Bei allen Patienten war bereits eine Shunt-OP (meist splenorenale oder portocavale) durchgeführt worden. Die Medikamentenanamnese war sehr vielfältig, während 6 Pat. keine Arzneimittel einnahmen, standen 9 Pat. unter Dufalac-Therapie und insgesamt 14 Pat. unter Neomycin - Dauermedikation. 3 weitere Patienten erhielten außerdem Verospiron, Herzglykoside und Furanthril. Im Rahmen der Dispensaire-Betreuung wurde auch der Quick-Wert, die BSG und die Thrombozytenzahl bestimmt. Der durchschnittliche Quick-Wert betrug 67,5 %, wobei 14 Patienten einen Wert unter 70 % aufwiesen. 10 Pat. hatten eine erhöhte BSG. Die durchschnittliche Thrombozytenzahl betrug 123000, wobei 8 Pat. Werte unter 100000 Thrombozyten aufwiesen.

Tabelle XXIV : AT III-Werte und HNA-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose

	n	AT III	HNA
Leberzirrhose	24	74,30 %	33,08 sec.

Der AT III-Wert lag unter 75 %. Er befindet sich damit unter der von Kakkar (Sonderdruck) als Thrombose - schutz angegebenen Minimalgrenze von 80 % der Norm. Trotzdem kommt es nicht zum Auftreten einer Thrombose. Die Ursache hierfür liegt in der niedrigen Konzentration einiger Gerinnungsfaktoren begründet.
Der HNA-Mittelwert ist mit der erhöhten HNA bei Frauen mit OC vergleichbar, jedoch deutlich niedriger ist er, als bei den Patienten mit unbehandelter klinisch mani - fester Thrombose (siehe Abb. A40 und A41).

4.7.2. Prostatacarcinom

4.7.2.1. Pathologie

Das Prostatacarcinom entwickelt sich aus der eigentlichen Prostata, meist nachdem diese durch Knotenbildung (Adenom) zur sogenannten chirurgischen Kapsel plattgedrückt ist. Der Begriff "Adenom" der Prostata ist zwar international gebräuchlich, aber eigentlich eine unrichtige Bezeichnung der Gewächse der hinteren Harnröhre und des Blasenhalses. Mit Nachlassen der Produktion von männlichen Keimdrüsen - hormonen (Androgene) kommt es jenseits des 45. Lebens - jahres zu einem Mißverhältnis zwischen weiblichen und männlichen Hormonen. Infolge des gestörten Hormonquotien - ten wird im periuethralen Gewebe des entwicklungsgeschicht - lich bisexuell angelegten Harnröhrenabschnittes (Pars prostatica urethrae) ein Wachstumsimpuls ausgelöst. So entwickeln sich knotige Wucherungen, die, expansiv wachsend, mit der Zeit immer größer werden und die Prostata ver - drängen. Durch die an Größe zunehmenden Wucherungen wird der Harnabfluß erschwert und kann völlig verlegt werden. Da die Blase nicht völlig entleert wird, kommt es zu Rest - harn, ammonikalischer Zersetzung, Bakterieneinwanderung, Zystitis, Disurie, Pollakisurie und über kurz oder lang zu aszendierenden Infektionen der Niere. Akute Entzündungs - schübe rufen uroseptische Erscheinungen hervor. Schließlich kommt es zur Urämie und zum Tod infolge Nierenversagens bzw. Urosepsis. Das Carcinom wächst fast immer von außen (von der Kapsel her)in das Prostataadenom hinein. Es zeichnet sich durch langsames Wachstum, aber frühzeitige Metastasierung der Knochen aus.

4.7.2.2. Auswirkungen der Östrogentherapie

Das Prostatacarcinom ist zur Zeit der einzige Krebs, bei dem mit medikamentöser Behandlung mehr zu erreichen ist, als mit einer Operation. Als Methode der Wahl kommt die gegen - geschlechtliche Hormontherapie, also mit Östrogenen als

Langzeitbehandlung, zur Anwendung. Langdauernde Östrogen - gaben führen über eine Hemmung der Gonadotropinsekretion zur Keimdrüsenatrophie. Bei den angewandten Östrogenen handelt es sich um synthetische Östrogene - den Stilben - derivaten. Diese sind ausgesprochene Enzymhemmer und wirken vorallem auf die ersten Stufen des intermediären Stoff - wechsels (anaerobe Glykolyse). Das wichtigste inhibierte Enzym ist die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase. Stilbene können erhebliche Nebenwirkungen machen (in 10 % der Be - handlungsfälle) : Übelkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen, Ödeme, Diarrhoe, Gewichtszunahme usw.. Weitaus gefährlicher ist aber das unter Östrogengabe beobachtete gestiegene Thromboserisiko für die Prostatacarcinom-Patienten (Dimou-poulos 1976, Dzieniszewski 1978, Poller 1978). Besonders bei hochdosierter Verabreichung von Östrogenen wurde eine gesteigerte Incidence und Mortalität an kardio-vaskulären Erkrankungen registriert (Blackard 1971, Dimoupoulos 1976, Dzieniszewski 1978). Die kontrollierte Prospektivstudie der Veterans Administration Cooperative Urological Group (Mellinger - Studie) zur Ermittlung der wirksamsten Therapie bei Prostatacarcinom hat an einem umfangreichen Krankengut festgestellt, daß Patienten des Tumorstadiums III und IV unter Behandlung mit 5 mg Diäthylstilböstrol (DES) häufiger an kardio-vaskulären Erkrankungen sterben, als Patienten, die ein Plazebo oder 0,2 mg DES/Tag oder 1 mg DES/Tag erhielten. (Mellinger 1967)
Jedoch war die Zahl der an Carcinom verstorbenen Patienten beider Stadien nach der Behandlung mit hohen Östrogendosen niedriger als in der Plazebo- und 0,2 mg DES-Gruppe.
Bei der Entstehung der Thrombose haben die Thrombozyten eine entscheidene Bedeutung (Schneider 1970). Unter Hormon - therapie ist eine gesteigerte Thrombozytenaggregation zu verzeichnen (Eisen 1975, Inman 1969), die für die erhöhte Thrombosebereitschaft mitverantwortlich ist. Erhöhte ß-TG-Werte und eine vermehrte Pf3- und Pf4-Verfügbarkeit bestätigen die veränderte Thrombozytenfunktion bei malignen Erkrankungen (O'Brien 1974).
Marx (1975) fand bei 24,3 % der von ihm untersuchten unter

Östrogentherapie stehenden Patienten mit Prostatacarcinom eine Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichtes im Sinne einer Verbrauchsreaktion. Gerinnungsstörungen treten überwiegend im fortgeschrittenen Tumorstadium auf (Marx 1975). Als pathogenetisch entscheidend wird der im Vergleich zum normalen Drüsengewebe wesentlich höhere Thrombokinase - gehalt des Carcinomgewebes angesehen. Die Östrogene üben auch einen Einfluß auf die Fibrinolyse aus. Klöcking (1975) und Langkopf (1975) beschreiben eine Erhöhung der fibri - nolytischen Aktivität bei Neoplasien der Prostata.
Aber auch die Veränderungen des AT III-Spiegels spielen in der Thrombogenese eine wichtige Rolle. Greig (1977) und Zuck (1971) beobachteten unter Gabe von synthetischen Östro - genen einen Abfall der AT III-Aktivität - dieses korreliert mit der gesteigerten Thromboseincidence. Dobbs (1980) hat in seiner Studie den Serum-AT III-Spiegel bei Patienten mit Prostatacarcinom ohne und mit Östrogentherapie verglichen - siehe Tabelle XXV.

Tabelle XXV : Serum-AT III bei Prostatacarcinom

		n	AT III
Stadium A	ohne Östrogen-Therapie	4	42 sec.
Stadium B	ohne Östrogen-Therapie	10	34 sec.
Stadium C	ohne Östrogen-Therapie	3	29 sec.
Stadium D	ohne Östrogen-Therapie	13	27 sec.
Gesamt	/ ohne Östrogen-Therapie	30	32 sec.
Gesamt	/ mit Östrogen-Therapie	12	17 sec.

Im Stadium D erfolgte bei 8 Pat. unmittelbar vor und nach der Östrogen-Therapie eine Bestimmung der AT III-Werte :

Stadium D / vor Östrogen-Therapie	8	27 sec.
Stadium D / nach Östrogen-Therapie	8	18 sec.

Der Unterschied zwischen diesen beiden Werten ist signi - fikant. Bei 3 Patienten traten nach Östrogentherapie im Stadium D tiefe Venenthrombosen auf.
Abschließend kann man sagen, daß die von Huggins 1941 begründete antiandrogene Therapie des Prostatacarcinoms nach wie vor aktuell ist (Guddat 1979). Besonders bei fort - geschrittenen Tumorstadien und Metastasierungen ist ihr Wert unumstritten. Die Hormontherapie führt jedoch oft zur Impotenz und birgt auch eine erhöhte Thrombosegefahr. Sie sollte deshalb bei jüngeren Patienten selten und nur bei Generalisierung des Geschehens angewandt werden. Um die Nebenwirkungen der Östrogentherapie so gering wie möglich bzw. ganz auszuschalten, sollte dem Vorschlag von Lent (1974), den natürlichen Östrogenen gegenüber den synthe - tischen Östrogenen den Vorrang zu geben oder den niedri - gen Dosierungsempfehlungen von Blackard (1971), Byar (1973), Guddat (1979) und VACURG (1970) Rechnung getragen werden. Denn obwohl die Östrogentherapie das Fortschreiten des Prostatacarcinoms verzögert, wird dieser Vorteil durch die besonders in den ersten Behandlungsjahren erhöhte Mortalität an kardio-vaskulären Erkrankungen der mit hohen Östrogendosen behandelten Patienten wettgemacht.

4.7.2.3. Eigene Ergebnisse und deren Diskussion

Wir haben in unserer Arbeit 18 Patienten mit Prostata - carcinom im Alter zwischen 55 - 77 Jahren untersucht. Sie standen im Durchschnitt seit 4 Jahren unter Östrogen - Therapie. Nach einer mit 10 - 12 g durchgeführten Cytonal - (Natriumstilböstrol-diphosphat)Therapie wurde bei 10 der 18 Patienten eine beidseitige Orchidektomie vorgenommen. Anschließend erfolgte bei allen 18 Patienten eine Ostrasid - C-Implantation. Während der Therapie trat bei 3 Patienten eine Thrombophlebitis auf.

Tabelle XXVI : AT III-Werte und HNA-Werte bei Patienten mit Prostatacarcinom unter Östrogen - Therapie

	n	AT III	HNA
Prostatacarcinom	18	86,70 %	39,[illegible] sec.

Der erzielte AT III-Wert ist niedriger als beim gleich - alterigen Normalkollektiv, der Unterschied ist statistisch signifikant (siehe Abb. A40).
Der HNA-Wert ist gegenüber dem Normalkollektiv deutlich gesteigert, der Unterschied ist statistisch gesichert, d.h. signifikant (siehe Abb. A41).

4.7.3. Klinisch manifeste Thrombose

4.7.3.1. Pathologie der Thrombose

Für die Pathogenese der Thrombose hat auch heute noch der von Virchow im Jahr 1854 angegebene Ursachentrias grundsätzlich Gültigkeit. Es sind dies :

1. Gefäßwandschädigungen - infolge
   - mechanischer Einwirkungen (Quetschung mit Intimaverletzung)
   - Entzündung der Gefäßwand (Thrombangiitis obliterans, Periarteritis nodosa, Übergreifen entzündlicher Prozesse auf die Gefäßwand)
   - Deformierung der Gefäße (Aneurysma)
   - Tumore der Gefäße (Angiom, Einbruch eines malignen Tumors in ein Gefäß),

2. Strömungsveränderungen - wie Verlangsamung oder Wirbelbildung bei
   - Varikosen
   - allgemeinen Kreislaufstörungen bedingt durch Herzinsuffizienz, Hypothyreose, Schwangerschaft
   - Aneurysma,

3. Veränderungen der Blutbeschaffenheit - durch
   - Aktivierung gerinnungsfördernder Stoffe (nach OP, Entzündungen, Geburt
   - Zunahme der Thrombozyten (Polyzytämie)
   - Verminderung der fibrinolytischen Aktivität (nach Kortison)
   - verstärkte Hemmung der Fibrinolyse.

In Abhängigkeit vom Entstehungsmechanismus sind im wesentlichen 2 Thrombenarten zu unterscheiden, nämlich der weiße oder Agglutinationsthrombus und der rote oder Gerinnungsthrombus.
Für die Thrombogenese im arteriellen Bereich stehen Gefäßwandschäden im Vordergrund. Bei schneller Blut - strömung, wie sie in den Arterien vorkommt, befinden sich

die Thrombozyten im Randstrom, und sie haften am nicht - intakten Gefäßendothel (siehe Abb. 37).

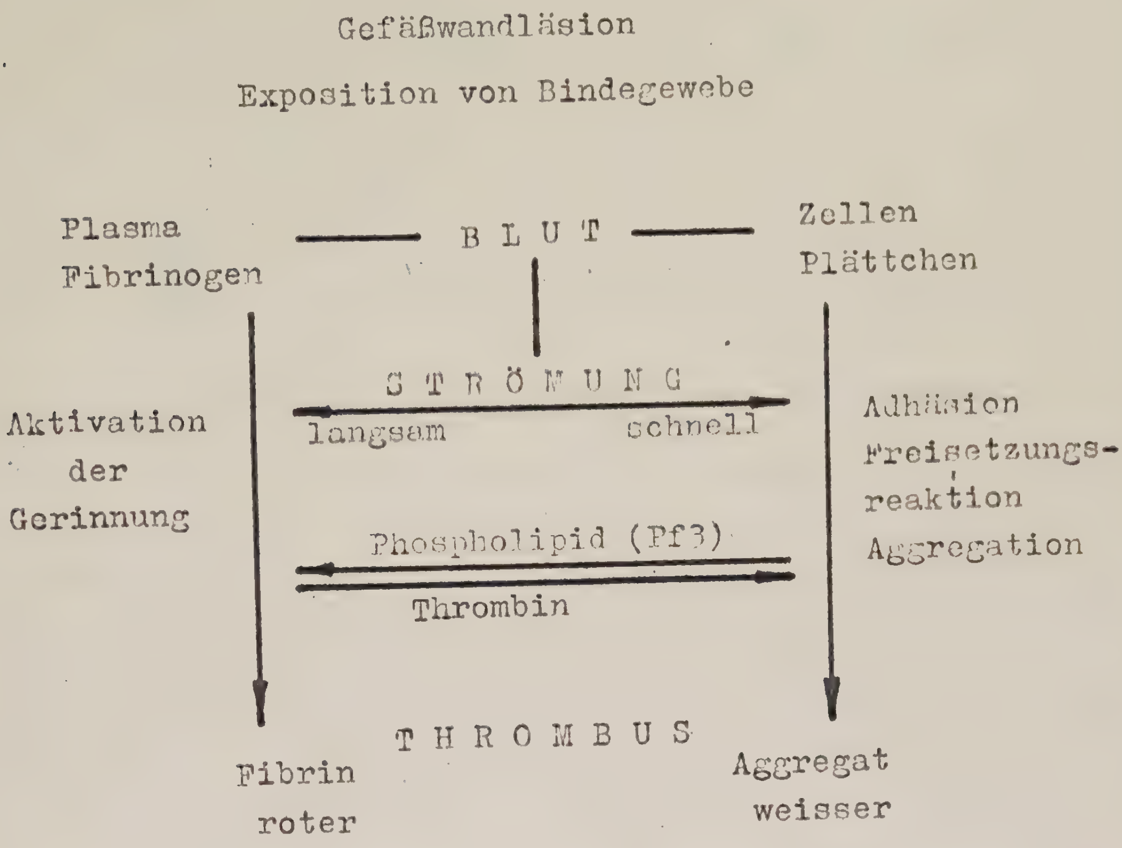


Abb.37 : Pathomechanismus der Thrombogenese (Baumgartner 1974)

Kollagen, Basalmembran und Mikrofibrillen aus dieser ge - schädigten Gefäßwand wirken als Thrombogene und lösen den Mechanismus der Thrombozytenaggregation über die Adhäsion und Freisetzungsreaktion aus. Das Resultat ist der Plätt - chenthrombus. Eine Schlüsselrolle in dieser Plättchen - aggregation spielt die ADP. In gesunden Blutgefäßen besteht ein physiologisches Gleichgewicht, in dem das Nukleotid ADP durch das Ferment ADP-ase aus der Intima enzymatisch eli - miniert wird. Dieser Aggregationsthrombus ist zumeist wand - ständig. Bei langsamer Blutströmung, wie sie in Venen ge - funden wird, kommt es zur Aktivation des plasmatischen

Gerinnungssystems mit dem Ergebnis eines Fibrinthrombus (siehe Abb.37). Bei vollständiger Stase und Hyperkoagulabilität können sogar Thromben entstehen ohne daß die Thrombozyten an der Gefäßwand haften. Es handelt sich beim FIBRIN-Thrombus meist um einen obturierenden Thrombus, der das Gefäßlumen völlig verschließt.
Selbstverständlich beeinflussen sich diese beiden Systeme auch gegenseitig, indem der bei der release-reaction freiwerdende Pf3 die Koagulation und umgekehrt das entstandene Thrombin die Thrombozytenaggregation stimuliert.

4.7.3.2. Häufigkeit des Auftretens der Thrombosen

Die gefährlichste Komplikation des Thrombus ist die Embolie, die dann erfolgt, wenn sich der noch nicht organisierte Thrombus von der Gefäßwand löst und auf dem Blutweg verschleppt wird. Eine Einkeilung erfolgt dort, wo die Größe des Embolus den Gefäßquerschnitt überschreitet.
Die thromboembolischen Komplikationen belasten in kaum einem veränderten Ausmaß die Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken aller klinischen Fächer (Heinrichs 1978). Zahlreiche Sektionsstatistiken haben eine nahezu gleichhohe Thromboembolierate, sowohl für das chirurgische als auch das internistische Krankengut erbracht (Könn 1974, Popov-Cenic 1976, Ziegler 1977). So geht aus ihnen hervor, daß jenseits des 50.Lebensjahres jeder 5. und jenseits des 60.Lebensjahres jeder 4. Mensch an einer Thrombose oder Embolie stirbt.
Nach hüftchirurgischen Eingriffen liegt der Prozentsatz an TVT ohne Thromboseprophylaxe zwischen 40 - 70 % (Kakkar 1972). Die Erklärung hierfür liegt neben Alter, prä- und postoperativer Bewegungseinschränkung, Adipositas und Varikosis, der thermischen Schädigung der Venen, vor allem in dem ausgeprägten OP-Trauma. Durch Manipulation am Knochenmark bei der Präparation des Femurschaftes entsteht ein extrem hoher Prozentsatz an formveränderten Thrombozyten und ein enormer Anstieg der Aggregations- und Adhäsionsneigung.

Tabelle XXVII : Relative Häufigkeit tiefer Venen - thrombosen im Krankengut operativer Fachgebiete (Hoene 1979)

FACHGEBIETE	TVT in %	Lungenembolie in %
Allgemeinchirurgie	28	insgesamt 1,5 bis 10
Orthopädie	46	
Urologie	43	
Gynäkologie	24	
GESAMT	35	

4.7.3.3. Prädisponierende Risikofaktoren

Das Auftreten der venösen Thrombosen wird durch eine Reihe von klinischen Umständen begünstigt. Prädisponierende "Risikofaktoren" sind ein höheres Lebensalter, Immobilität, Lähmungen, frühere thrombotische Ereignisse, Übergewicht, Multiparität, Varizen, Herzerkrankungen, Stoffwechseler - krankungen, bösartige Geschwülste, Hypozirkulation, Gewe - bezerstörung infolge Unfall oder OP (Lasch 1980, Spanuth 1980). Hyperkoagulabilität, durch eine gesteigerte Akti - vierung des plasmatischen Gerinnungssystems oder durch eine Verminderung der Inhibitoren, ist für die Pathogenese der venösen Thrombose vordergründig.

Ein Absinken des AT III-Spiegels unter 70-80 % der Norm bedeutet einen nicht mehr ausreichenden Thromboseschutz (Andrassy 1981, Barrowcliffe 1978, Davies 1978, Kakkar, Roka 1980). Die heriditäre Reduktion von AT III-Aktivität verursacht thromboembolische Störungen (Egeberg 1965, Mackie 1978, Marciniak 1974, Odegard 1977, Sas 1974, Stathakis 1977). Der AT III-Spiegel bei diesen Patienten liegt zwischen 30-60 % der Norm. Nach Tran (1980) wird der heriditäre AT III-Mangel in drei Typen eingeteilt :

Typ I : verminderte Antigen-Konzentration und verminderte funktionelle Aktivität,

Typ II : verminderte funktionelle Aktivität mit normaler Antigen-Konzentration,

Typ III : verminderte Heparin-Cofaktor-Aktivität bei normaler progressiver Aktivität und normaler Antigen-Konzentration.

Bei klinisch manifester Thrombose haben folgende Autoren einen gesenkten AT III-Spiegel im Bereich von 40-80 % gefunden : Dobbs 1980, Kaulla 1970, Lechner 1977, Peterson 1970, Sagar 1976).

4.7.3.4. Kasuistik

Wir untersuchten einen 64-jährigen männlichen Patienten mit einer klinisch manifesten tiefen Beinvenenthrombose. Der Patient war bis zum Auftreten der Thrombose klinisch unauffällig und stand unter keiner Dauermedikation. Er wies jedoch an beiden Unterschenkeln multiple Varizen auf und war seit 30 Jahren Raucher. Sein Zigarettenkonsum betrug ungefähr 10 Zigaretten am Tag.

- Eigene Ergebnisse

Die von uns ermittelten Werte betrugen :

- bei der AT III-Bestimmung : 68,5 % und
- bei der HNA-Bestimmung bei 0,06 ml Heparinzugabe : 21 sec. ;

Selbst bei einer Zugabe von 0,2 ml Heparin bei der HNA - Bestimmung konnte noch eine Gerinnung innerhalb von 1 min. nach Zugabe von Rinderplasma festgestellt werden. Dieser Wert wurde von der Kontrollgruppe bereits bei einer Zugabe von 0,05 ml Heparin erreicht. Unser erzielter AT III-Wert lag unter der für einen ausreichenden Thromboseschutz geforderten Minimalgrenze und die HNA war deutlich erhöht.

Der zweite von uns untersuchte Patient war 58 Jahre alt, männlich und hatte ebenfalls eine klinisch manifeste tiefe Beinvenenthrombose. Er war leicht übergewichtig, wies am linken Unterschenkel Varizen auf und stand auf Grund eines Hypertonus unter ständiger Medikation - täglich 2 mal 1 Tablette Haemiton 0,075 mg. Seit 3 Tagen erhielt der Patient 4 mal 1 Tablette Micristin täglich.

- Micristin als Thrombozytenfunktionshemmer

Micristin ist ein pharmazeutisches Acetylsalizylsäure - produkt, hergestellt in der DDR und gehört zur Klasse der Thrombozytenfunktionshemmer. Man verwertet hier eine seit längerem bekannte Nebenwirkung dieses alten Analgetikum - Antipyretikum - Antiphlogistikum, die in einer langanhal - tenden Hemmung der Aggregation und Freisetzungsreaktion der Plättchen besteht. Da Acetylsalizylsäure (ASS) auch die Prostaglandin(PG)-Synthese beeinflußt, wird neuerdings dieser Mechanismus für die Hemmung der Plättchenaggregation verantwortlich gemacht. Aggregationsauslösende Substanzen können in den Plättchen die Biosynthese von PGE_2 und PGF_2 induzieren, wobei als Zwischenprodukt PG-Endoperoxide ge - bildet werden, aus denen wiederum aggregationsfördernde Thromboxane entstehen können (Glusa 1979). ASS hemmt die Fettsäure-Cyclo-Oxygenase, so daß aus Arachidonsäure keine PG-Endoperoxide und damit keine Thromboxane synthetisiert werden (siehe Abb.38).

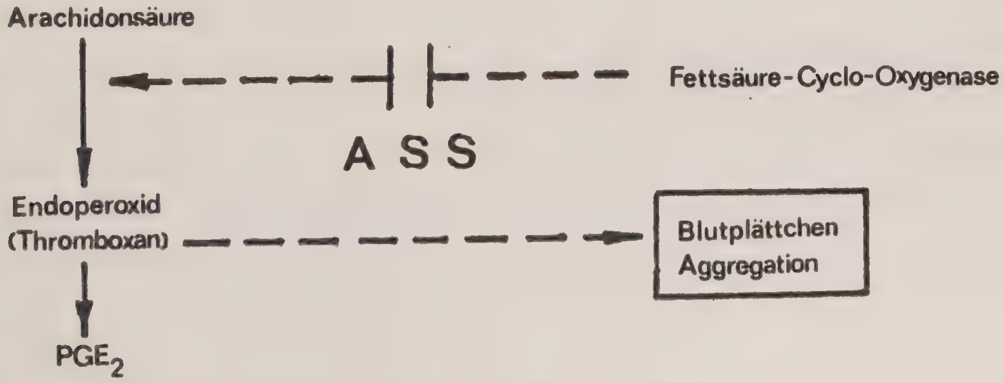


Abb.38 : Eingriff von ASS in die Synthese der aggregationsauslösenden Prostaglandine (nach Markwardt / Med.act.3/1976)

ASS hemmt die Adhäsivität und Aggregation der Thrombozyten, sowie die Freisetzung von Pf3 und Pf4 bei gleichzeitiger Hemmung der Prostaglandinsynthese in den Plättchen. Die Abnahme der Pf3- und Pf4-Verfügbarkeit scheint in Verbindung mit der Entstehung von Thromboembolien von Bedeutung zu sein (Loew 1976). ASS soll keinen Effekt auf die AT III-Aktivität haben.

- Eigene Ergebnisse

Die von uns ermittelten Werte betrugen :

- bei der AT III-Bestimmung : 83 % und
- bei der HNA-Bestimmung bei : 54 sec. ;
  0,06 ml Heparinzugabe

Der erhaltene Wert der AT III-Bestimmung liegt zwar niedriger als der Vergleichswert der Kontrollgruppe, doch der Unterschied ist nicht signifikant. Eine leichte Er - höhung des AT III-Wertes ist anzunehmen auf Grund der Stellung der Thrombozyten bei der Entstehung der venösen Thrombose. Der bei der release-reaction freiwerdende Pf3 bewirkt zusammen mit Faktor IXa, VIII und Calcium die Aktivierung von Faktor X bzw. mit Faktor Xa, V und Calcium die Umwandlung von Faktor II in IIa. Erfolgt nun durch die Wirkung von ASS eine verminderte Freisetzung von Pf3, so wird eine geringere Menge Faktor IIa gebildet. Dadurch wird weniger Inhibitorkapazität benötigt und der Serum-AT III-Spiegel steigt an.
Der erhaltene Wert bei der HNA-Bestimmung unterscheidet sich nicht signifikant vom Wert der gleichalterigen Kontrollgruppe. Der normale HNA-Wert bei diesen Patienten ist durch die ASS-Wirkung, besonders die gehemmte Pf3- und Pf4-Freisetzung einfach zu erklären.

4.7.4. Einschätzung der Teste, einzeln und in Kombination bei den Patienten mit Leberzirrhose, Prostata - carcinom und klinisch manifester Thrombose

Bei Patienten mit Leberzirrhose ermittelten wir stark verminderte AT III-Aktivitäten und erhöhte HNA-Werte.

Bei der Bestimmung der AT III-Aktivität und der HNA verhalten sich die erzielten Mittelwerte der Patienten - gruppe mit Prostatacarcinom signifikant unterschiedlich zur AG 2 der Kontrollgruppe.
Eine genaue Zuordnung der Einzelwerte zu den beiden Gruppen ist jedoch nicht möglich bei der AT III- und HNA-Bestimmung. Aber bei Kombination der beiden Tests fanden wir 3 Pat. mit AT III-Werten unter 70 % und HNA-Werten unter 25 sec. heraus.

Die starke Verminderung der AT III-Aktivität und die Er - höhung der HNA bei Patienten mit klinisch manifester Thrombose können wir durch die Ergebnisse unserer Einzel - teste bestätigen.

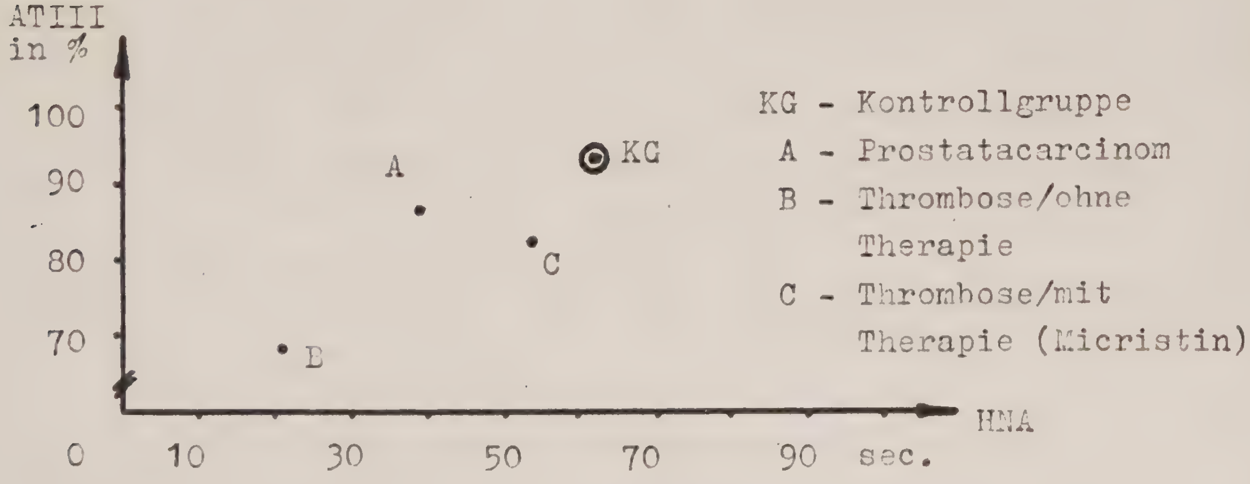


Abb.39 : Anwendung der Testkombination bei Patienten mit Prostatacarcinom und klinisch manifester Thrombose

Wir sind der Meinung, daß sich die Testkombination gut für die Untersuchung der Patienten mit Prostatacarcinom und klinisch manifester Thrombose eignet.

5. Zusammenfassung

1. Die Bestimmung des AT III-Spiegels und der HNA im Serum wurde entwickelt, wobei die praxisnahen Gesichtspunkte : einfache Handhabung und Import - unabhängigkeit vom NSW bei größtmöglicher klinischer Aussagekraft zu realisieren waren.
2. In mehreren Versuchsserien wurde geprüft, inwiefern AT III und HNA von Kontroll- und Untersuchungsmaterial bei -20°C und in flüssigem Stickstoff stabil sind. Bei durchgehender Kühlkette erreicht die Stabilität 6 Monate. Mehrfaches Frieren und Tauen ist zu ver - meiden.
3. Zur Ermittlung der Vergleichswerte wurde AT III und HNA im Serum von Frauen und Männern im Alter zwischen 16 - 94 Jahren bestimmt. Zwischen benachbarten Alters - klassen konnten wir weder bei der AT III- noch bei der HNA-Bestimmung einen signifikanten Altersunterschied feststellen. Eine Geschlechtsabhängigkeit war ebenfalls nicht zu verzeichnen.
   Bei der Bildung von zwei Altersgruppen jeweils für Frauen und Männer konnten wir einen signifikanten Altersunterschied für die AT III-Aktivität und HNA ermitteln. Während bei der AT III-Bestimmung kein geschlechtsspezifischer Unterschied auftrat, stellten wir bei der AG 1 eine signifikant erhöhte HNA der Frauen gegenüber den Männern fest.
4. Der AT III-Spiegel einer männlichen Einzelperson wurde über 2 Jahre gemessen. Der Mittelwert der Unter - suchungsergebnisse betrug 99,6 ± 3 %.
5. Das Verhalten der Testkombination AT III und HNA im Serum wurde im Verlauf des Menstruationszyklus und bei Gravidität geprüft. Während eines Menstruationszyklusses treten keine signifikanten Veränderungen der AT III-Werte auf. Bei der AT III-Bestimmung zeigt sich während der Gravidität eine signifikante Erniedrigung zur Kontrollgruppe AG 1 erst im II. und III. Trimenon. Dagegen sind die ermittelten HNA-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe AG 1 in allen drei Trimestern sig - nifikant unterschiedlich.

6. Der Mittelwert des AT III-Spiegels im Serum von Frauen mit OC war signifikant niedriger als bei der altersgleichen Vergleichsgruppe. Die HNA war erhöht. Die Einnahmedauer betrug 2 Monate bis 12 Jahre. Zwischen den gebräuchlichen OC-Arten konnten wir keinen signifikanten Unterschied feststellen.
7. Der verminderte AT III-Spiegel der Frauen mit OC konnte durch eine Zusatzapplikation von Falithrom gesteigert werden. Die HNA blieb durch Falithrom unbeeinflußt. Dagegen blieb der erniedrigte AT III-Spiegel 3 Tage nach Micristin-Therapie auf dem niedrigen Niveau, die HNA lag im Normalbereich.
8. Als Patientengruppen wurden untersucht :
   Frauen mit Varizen in der EA/FA, Patienten mit Leber - zirrhose, mit Prostatacarcinom unter Ostrogen-Therapie und Patienten mit akuter TVT.
   Das Verhalten der Testkombination wurde geprüft und diskutiert.

5. Schlußbetrachtung

Die Aufgabe unserer Arbeit bestand in der Überprüfung der klinischen Aussagekraft der Testkombination , Bestimmung der AT III-Aktivität und HNA im Serum, einzeln und in Kombination, an Patientengruppen mit unterschiedlichem Thromboserisiko. Voraussetzung war die Ermittlung von Normalwerten und die Prüfung der Alters- und Geschlechts - abhängigkeit. Es wurden ausgewählte Untersuchungen vorgenommen, die die klinische Aussagekraft der Testkombi - nation belegen.
Es ist bekannt, daß Frauen unter OC-Einnahme häufiger als altersgleiche Probanden zu Thromboembolien neigen. Mit unserer Testkombination konnten wir signifikant veränderte Aktivitäten beider Parameter bei Frauen mit OC im Vergleich zu der entsprechenden AK der Kontrollgruppe ermitteln. Frauen unter OC, deren AT III-Werte kleiner als 81,5 % und die HNA erhöht waren, wurden einer Kontrolluntersuchung unterzogen. In 16 von 17 Fällen konnten die Ergebnisse der 1. Untersuchung bestätigt werden. Nach Zusatzapplikation von Falithrom über 3 Monate konnten nahezu normale AT III-Spiegel gemessen werden; die HNA blieb unverändert erhöht. Bei Patienten mit Leberzirrhose stellten wir ebenfalls signifikant veränderte Aktivitäten beider Parameter fest. Patienten mit einem Prostatacarcinom, die unter Östrogen - therapie standen, wiesen verminderte AT III-Aktivität und erhöhte HNA auf. Patienten mit klinisch manifester Throm - bose hatten erniedrigte AT III-Spiegel und erhöhte HNA. Dagegen hatten gesunde Probanden mit Varizen, die einen Risikofaktor in der Pathogenese der Thrombose darstellen, mit unserer Testkombination keine signifikanten Verän - derungen aufzuweisen.
Mit den von uns ermittelten Ergebnissen an ausgewählten Patientengruppen konnte gezeigt und die Untersuchungs - ergebnisse von Andreenko (1978) bestätigt werden, daß die Testkombination bei Probanden oder Patienten mit klinisch erwarteter Hyperkoagulabilitätsneigung ent - sprechende pathologische Abweichungen anzeigt.

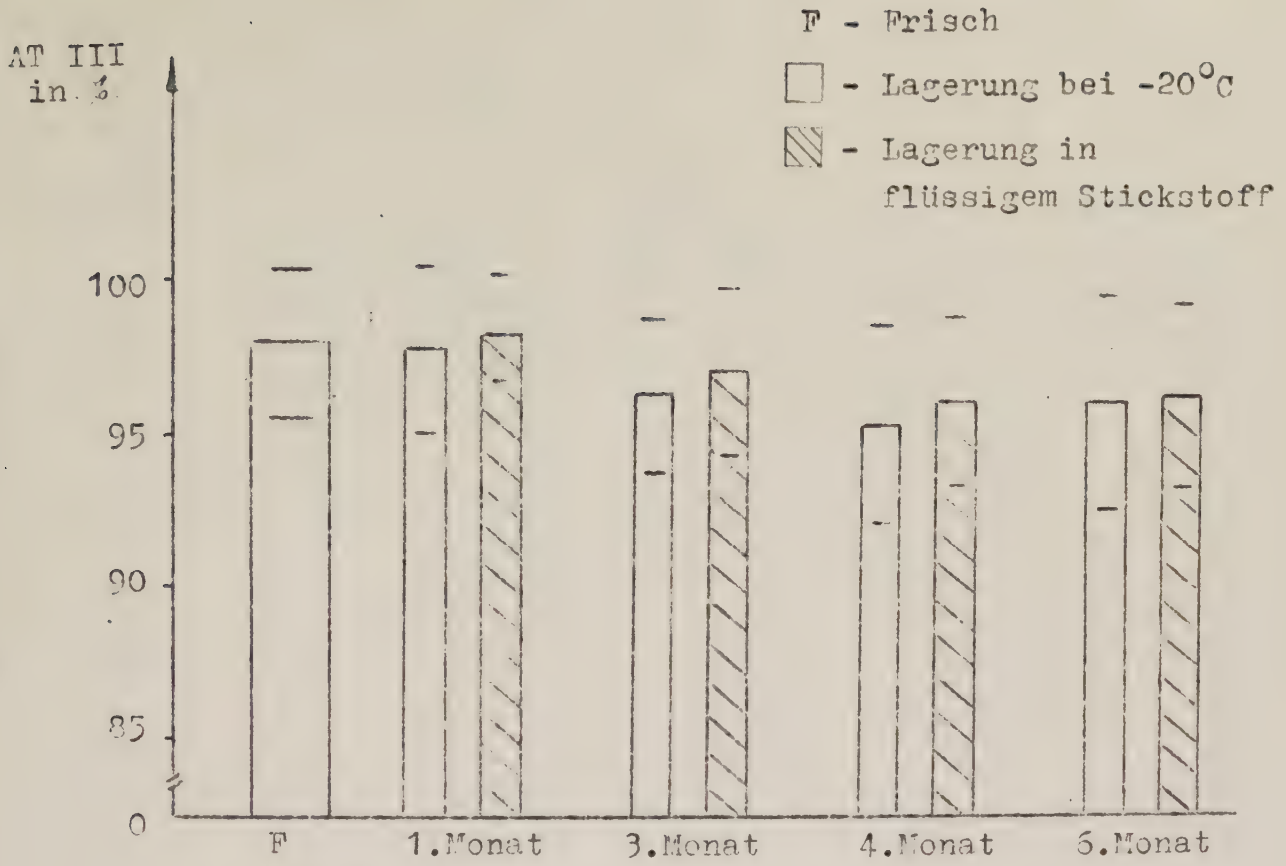


Abb. A1 : AT III-Aktivität von Einzelserum bei Lagerung über 6 Monate

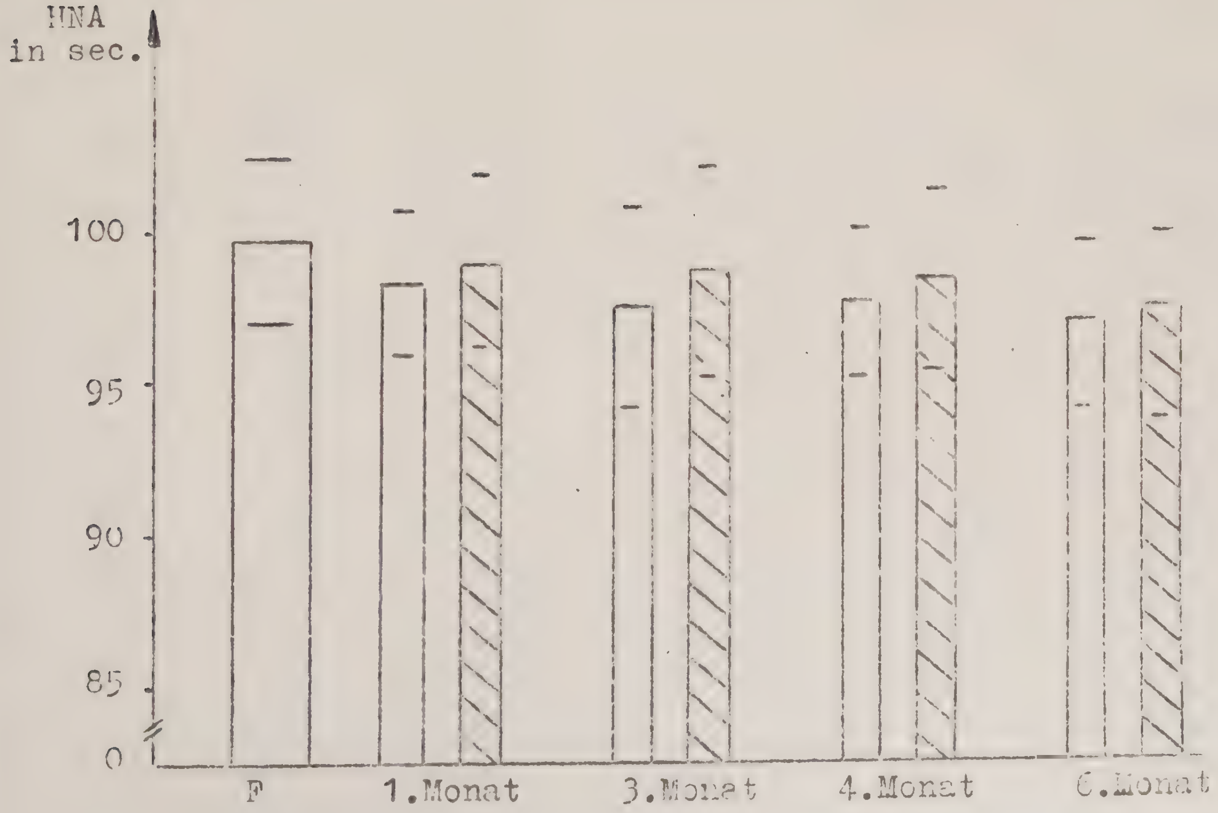


Abb. A2 : AT III-Aktivität von Mischserum bei Lagerung über 6 Monate

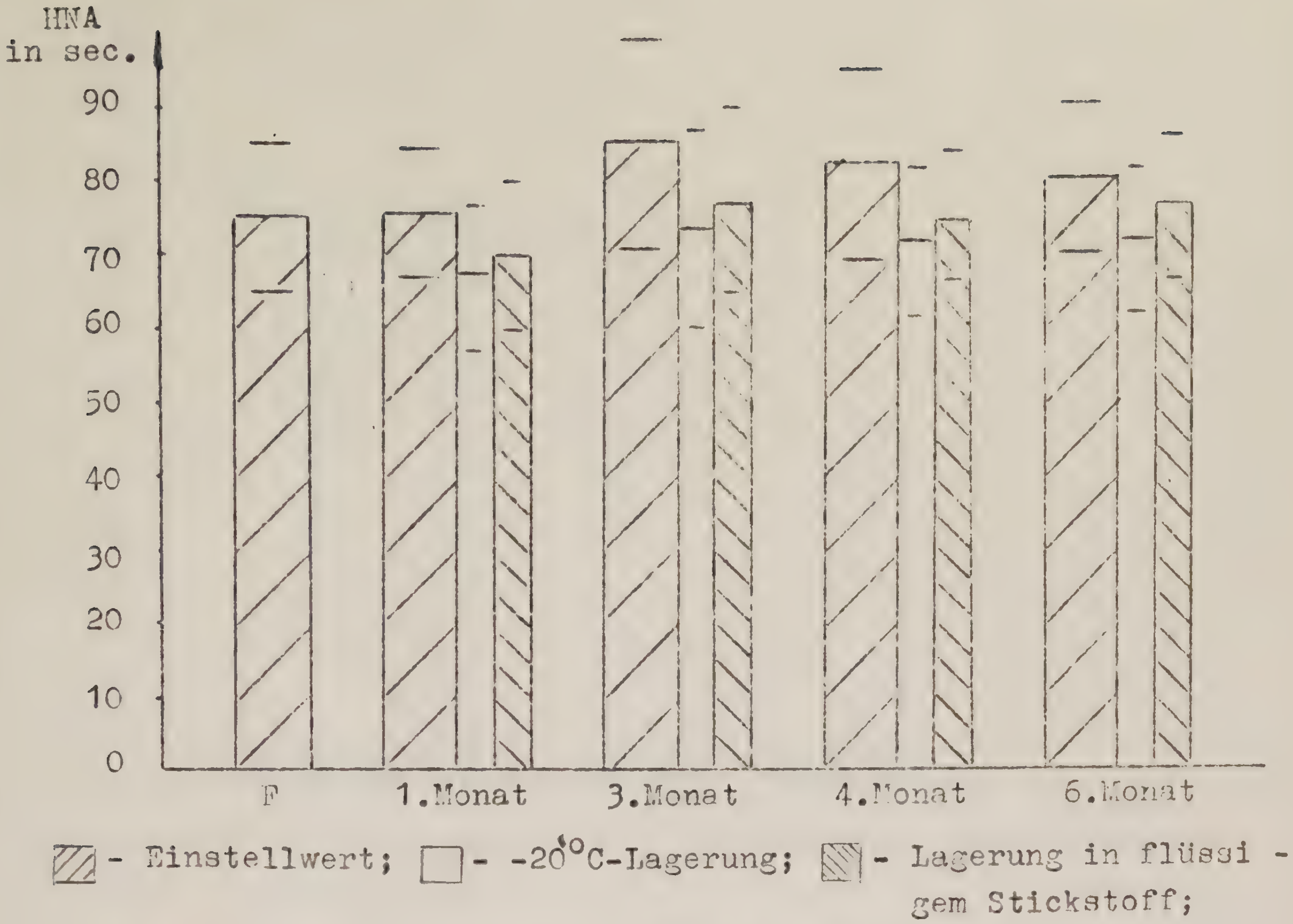


Abb. A3 : HNA von Einzelserum bei Lagerung über 6 Monate

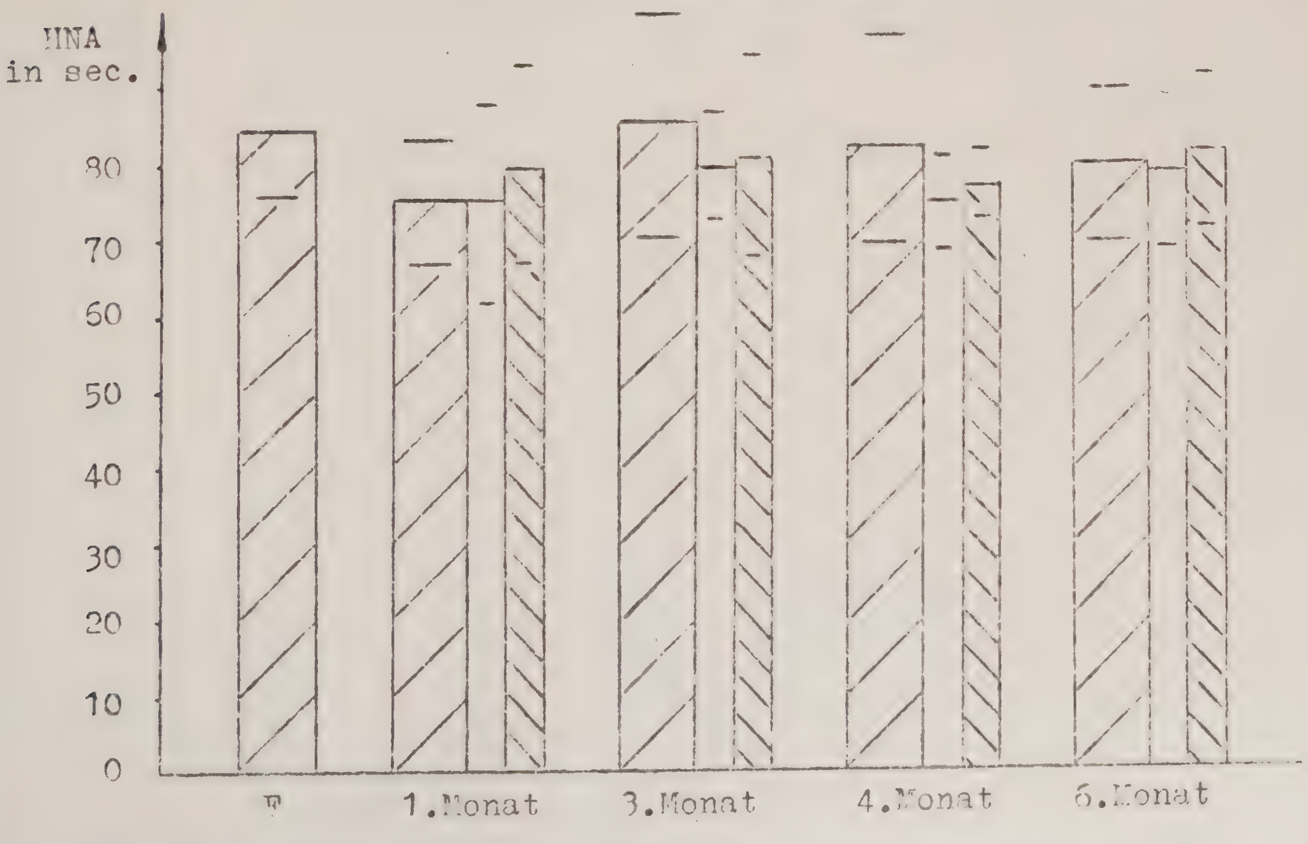


Abb. A4 : HNA von Mischserum bei Lagerung über 6 Monate

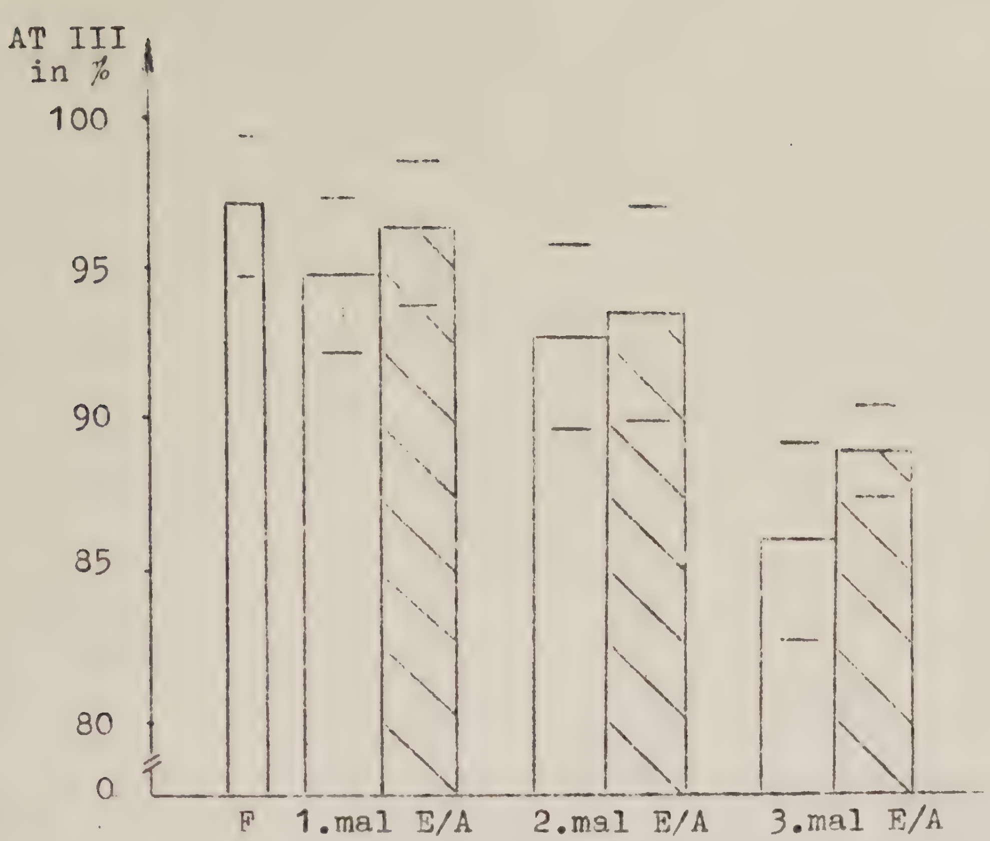


Abb. A5 : AT III-Aktivität von Einzelserum nach Einfrieren und Auftauen

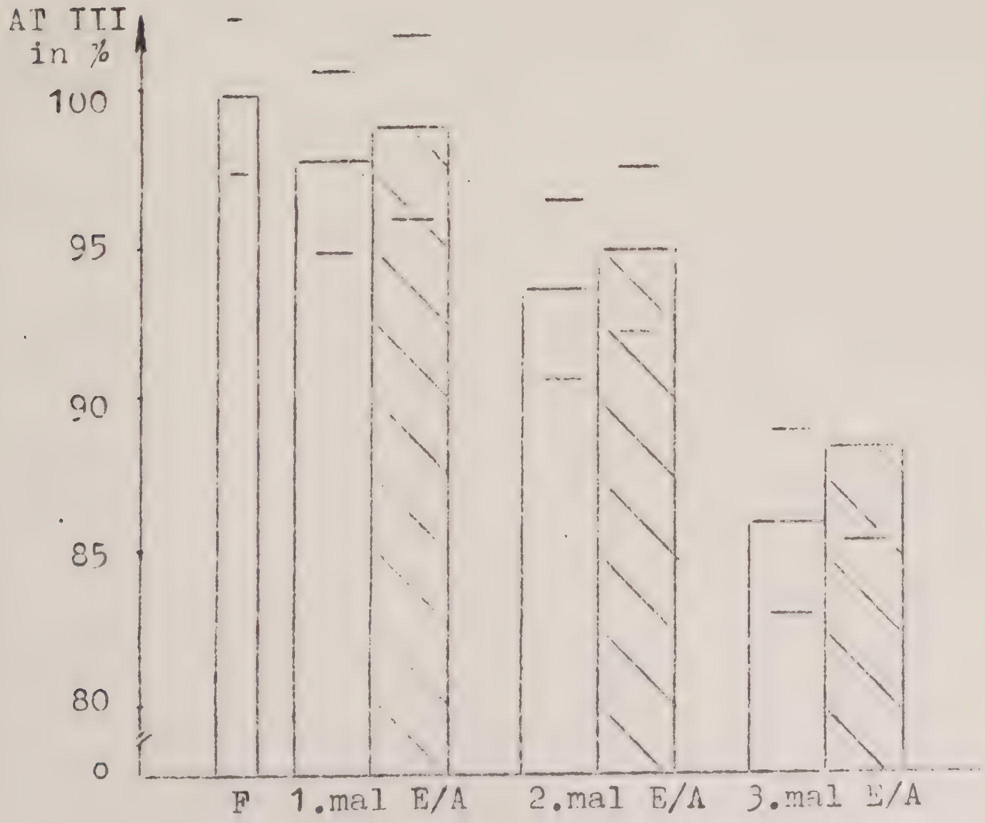


Abb. A6 : AT III-Aktivität von Mischserum nach Einfrieren und Auftauen

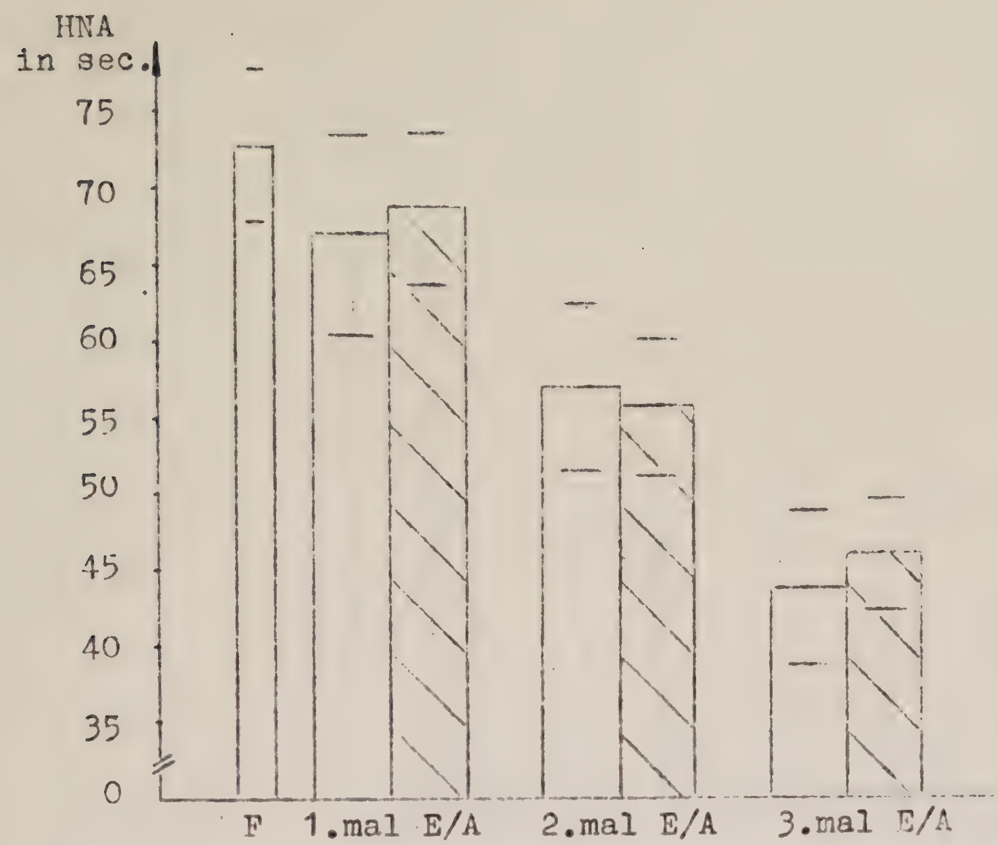


Abb. A7 : HNA von Einzelserum nach Einfrieren und Auftauen

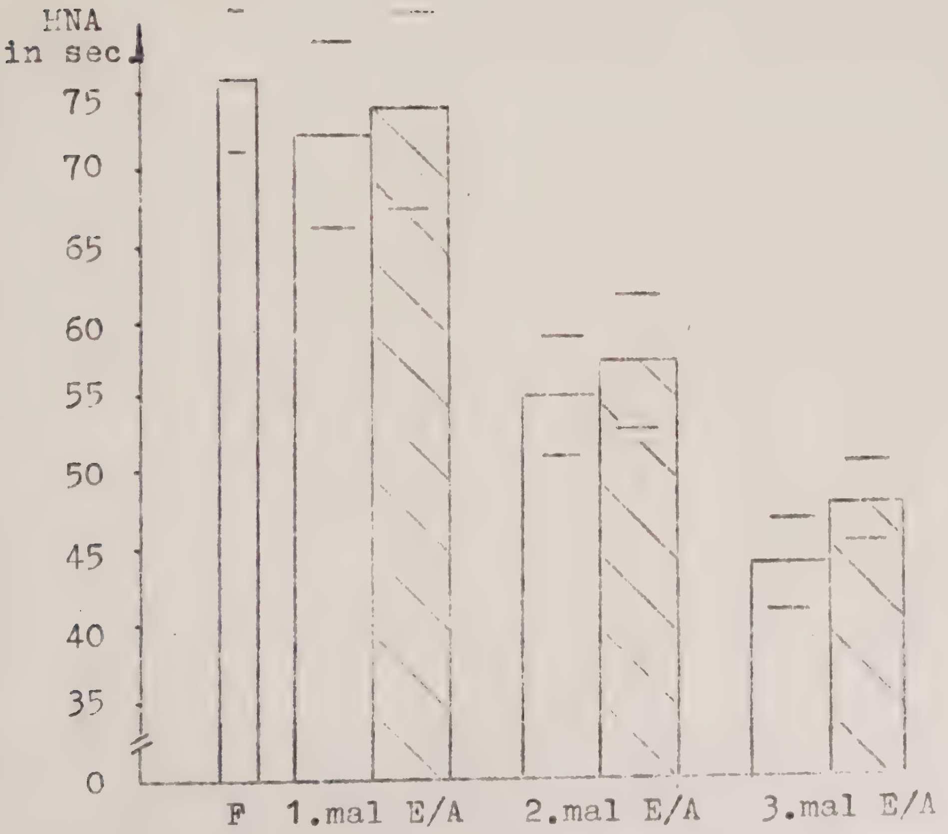


Abb. A8 : HNA von Mischserum nach Einfrieren und Auftauen

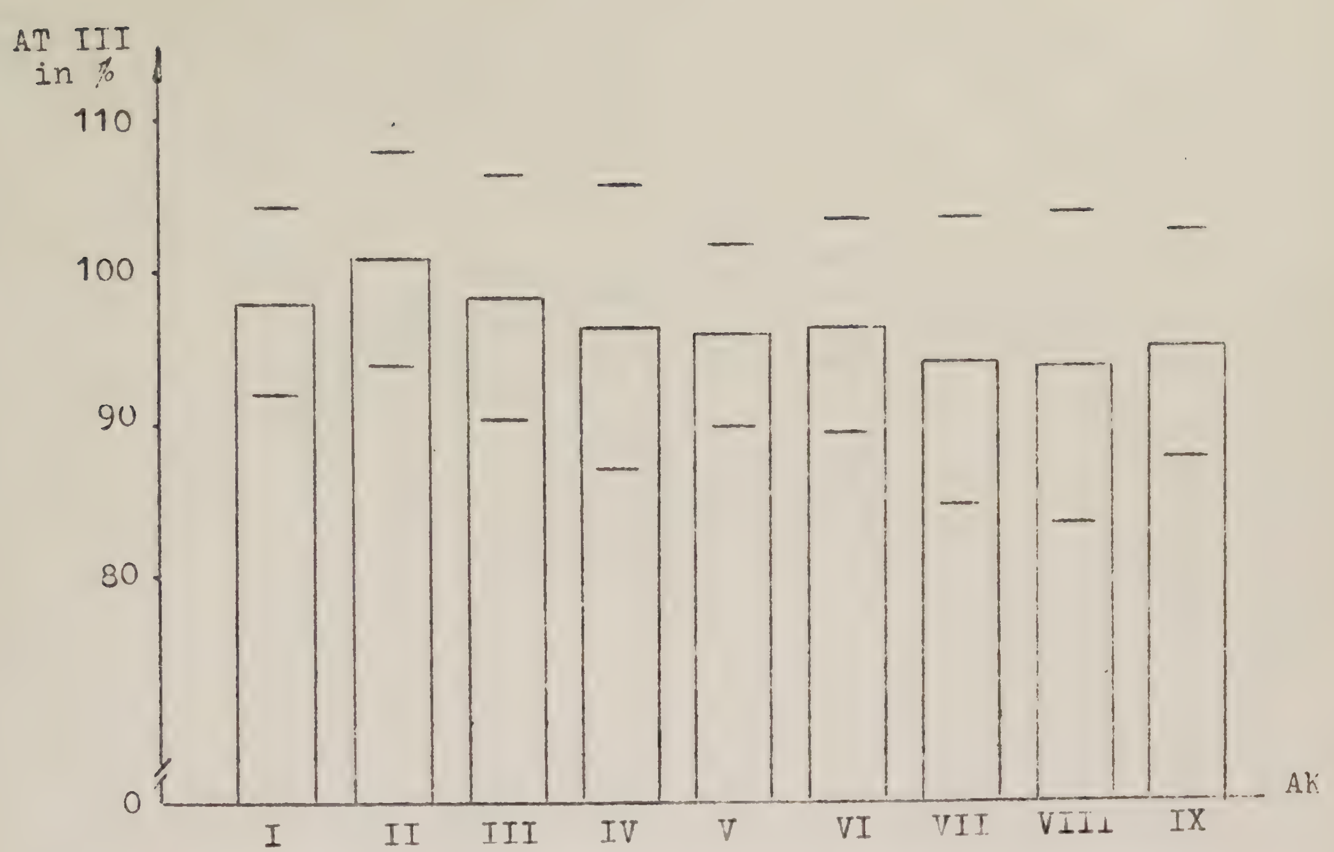


Abb. A9 : AT III-Aktivität der weiblichen Kontrollgruppe

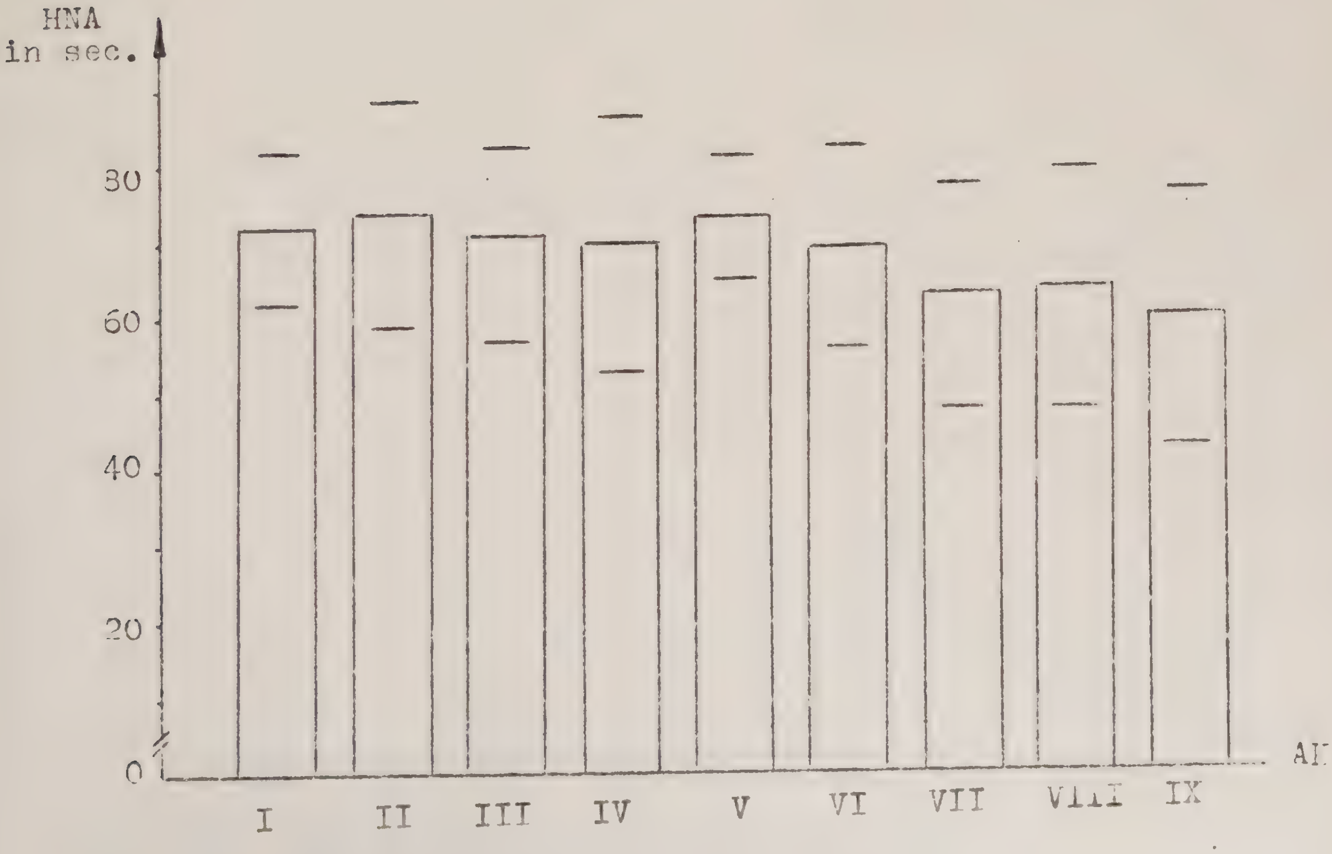


Abb. A10 : HNA der weiblichen Kontrollgruppe

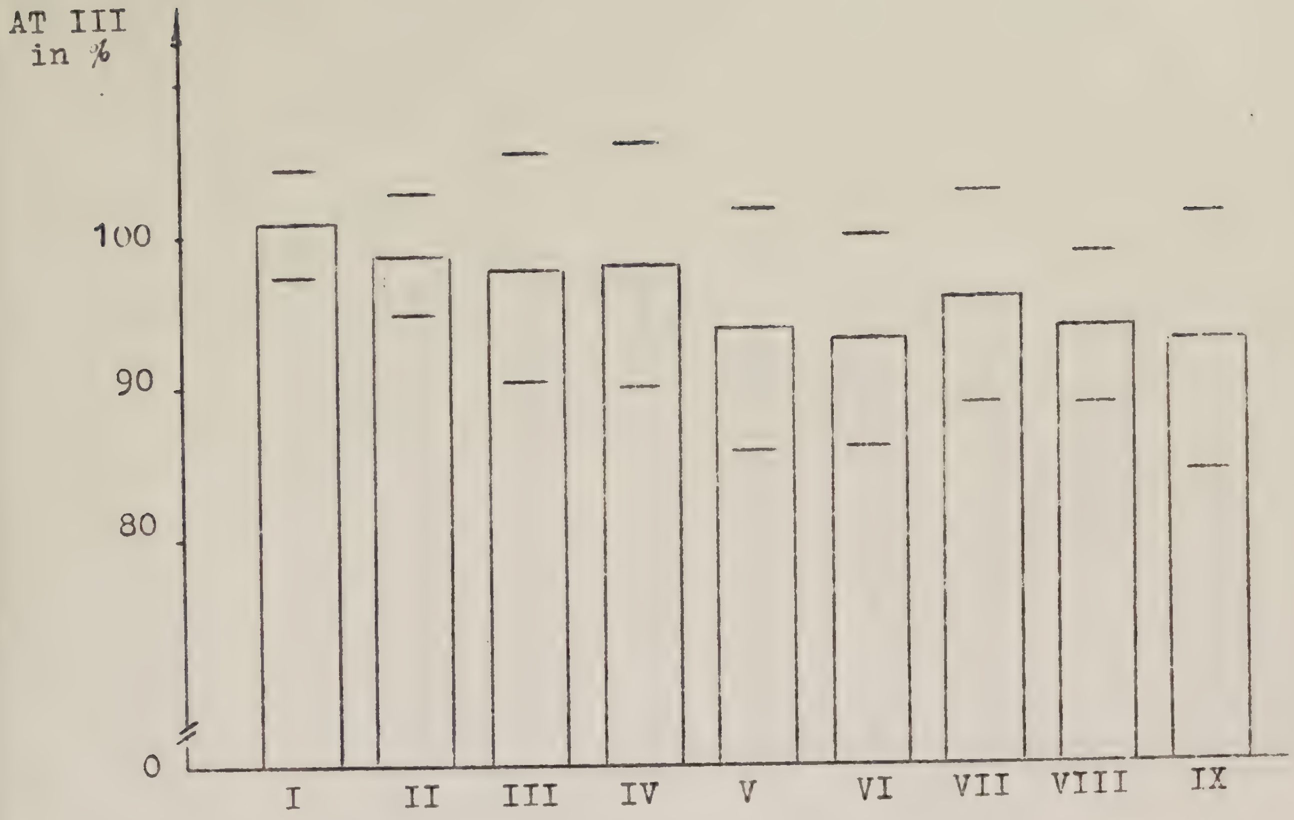


Abb. A11 : AT III-Aktivität der männlichen Kontrollgruppe

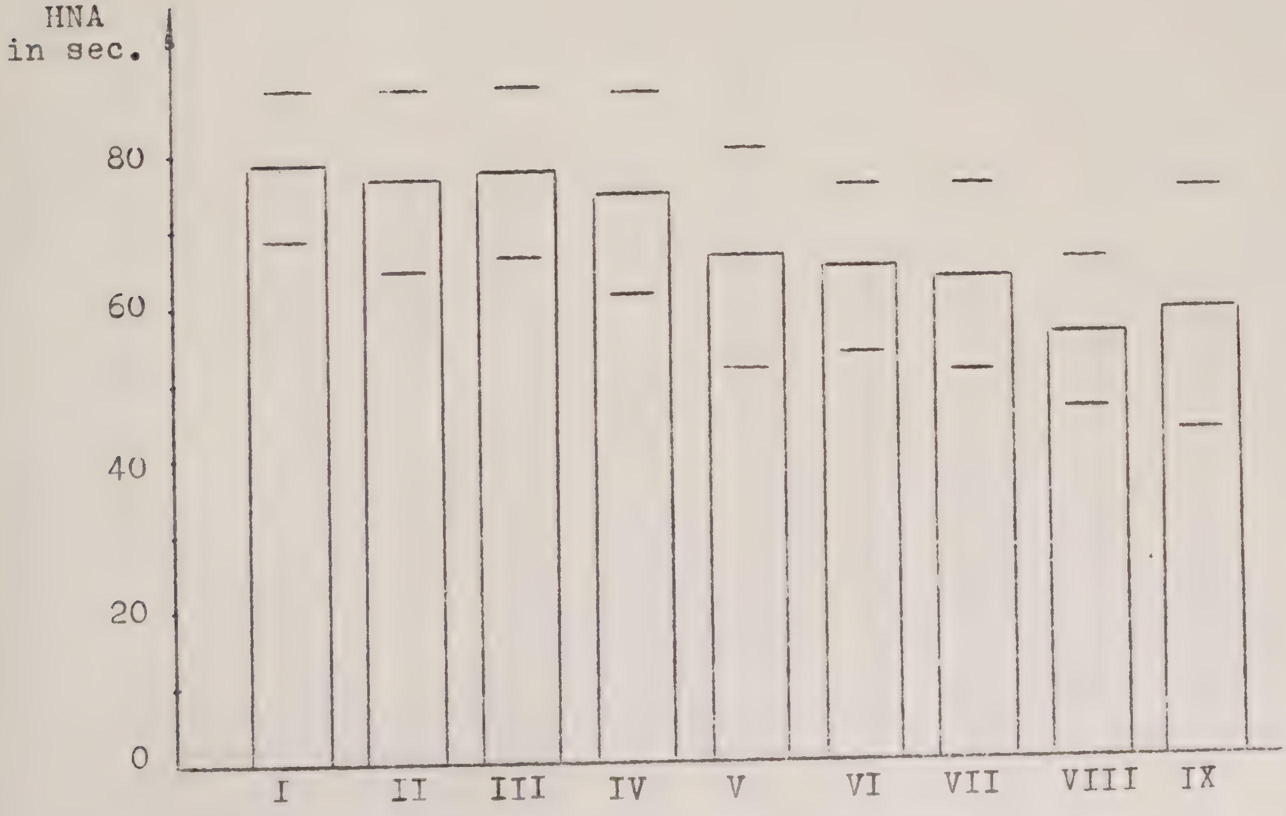


Abb. A12 : HNA der männlichen Kontrollgruppe

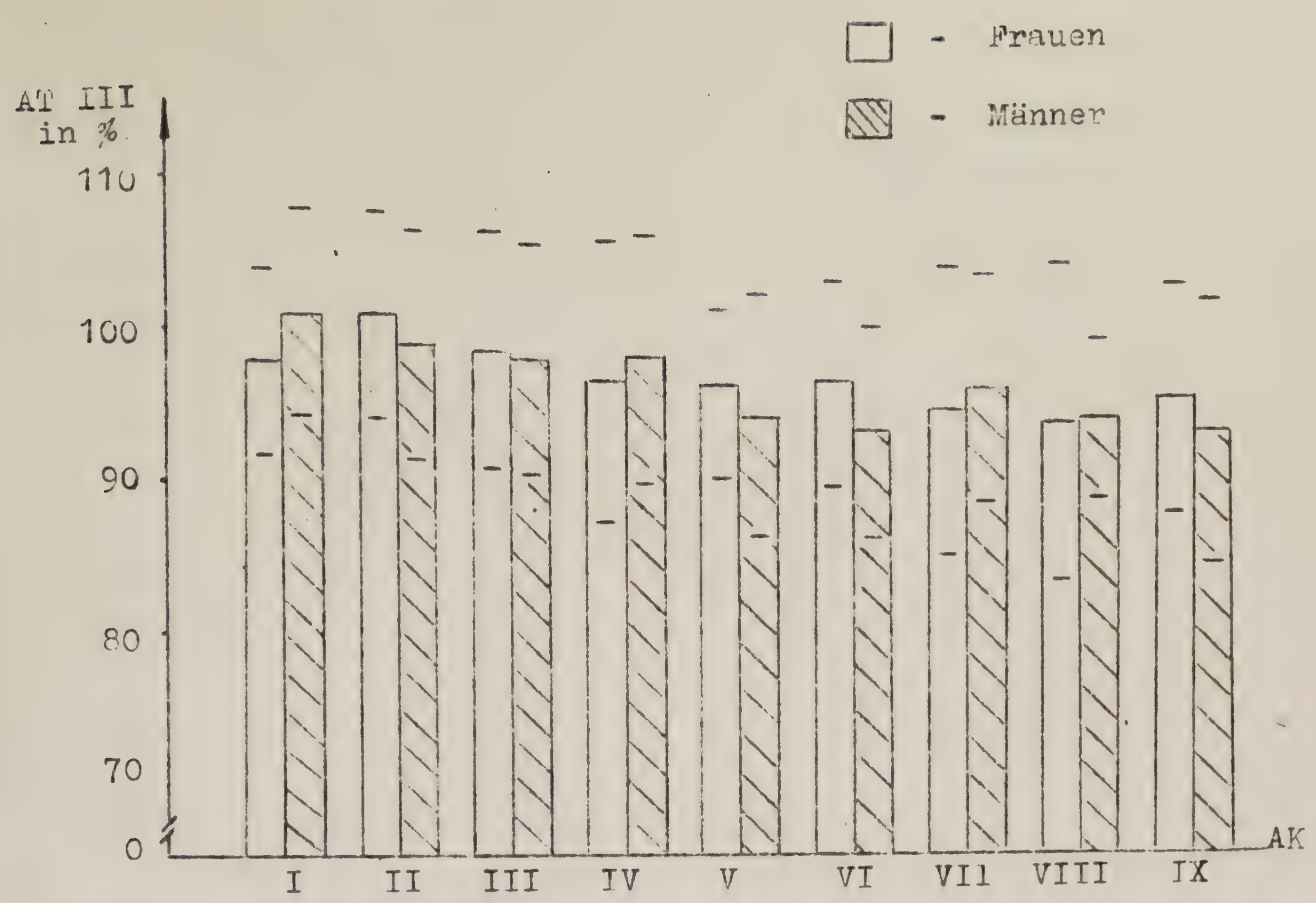


Abb. A13 : AT III-Aktivität der Kontrollgruppe

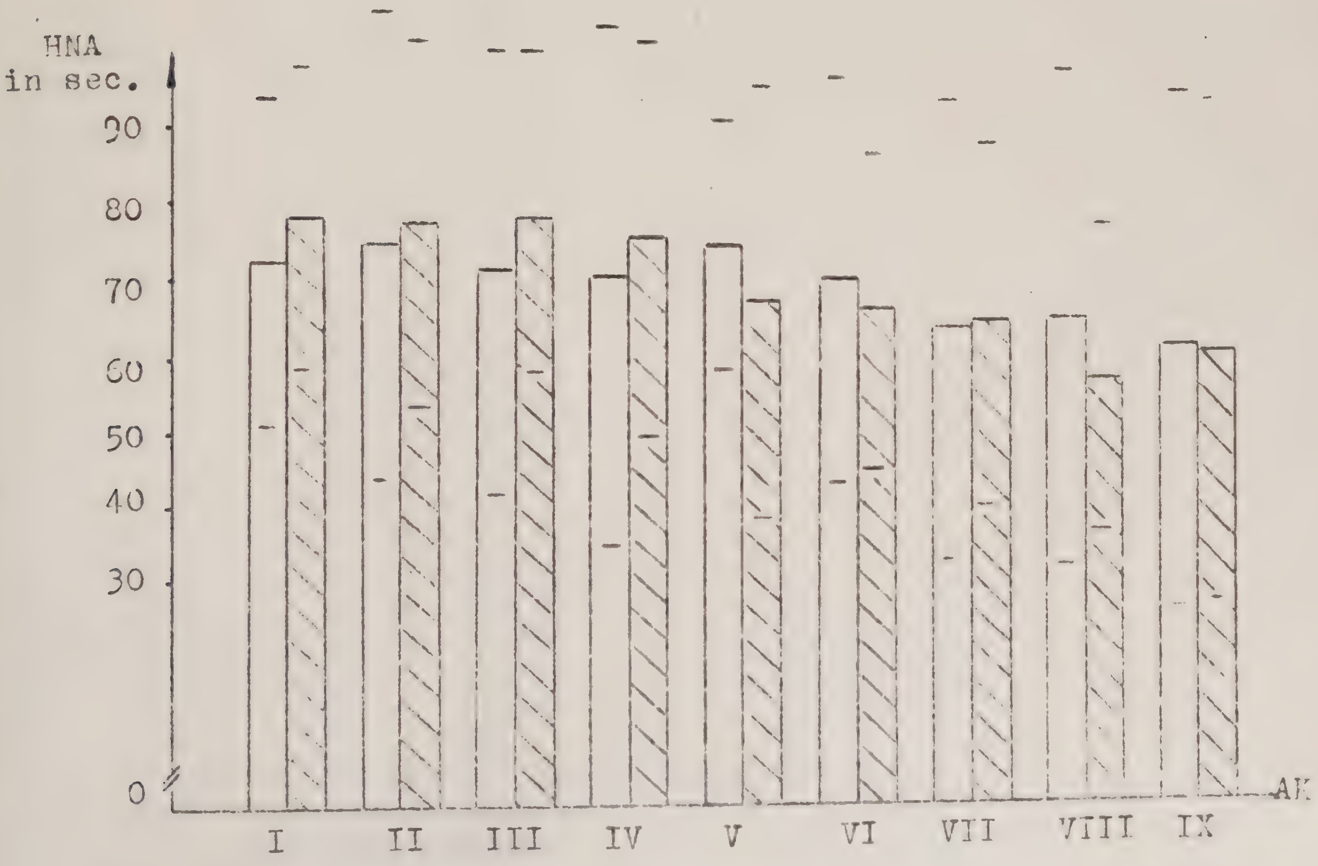


Abb. A14 : HNA der Kontrollgruppe

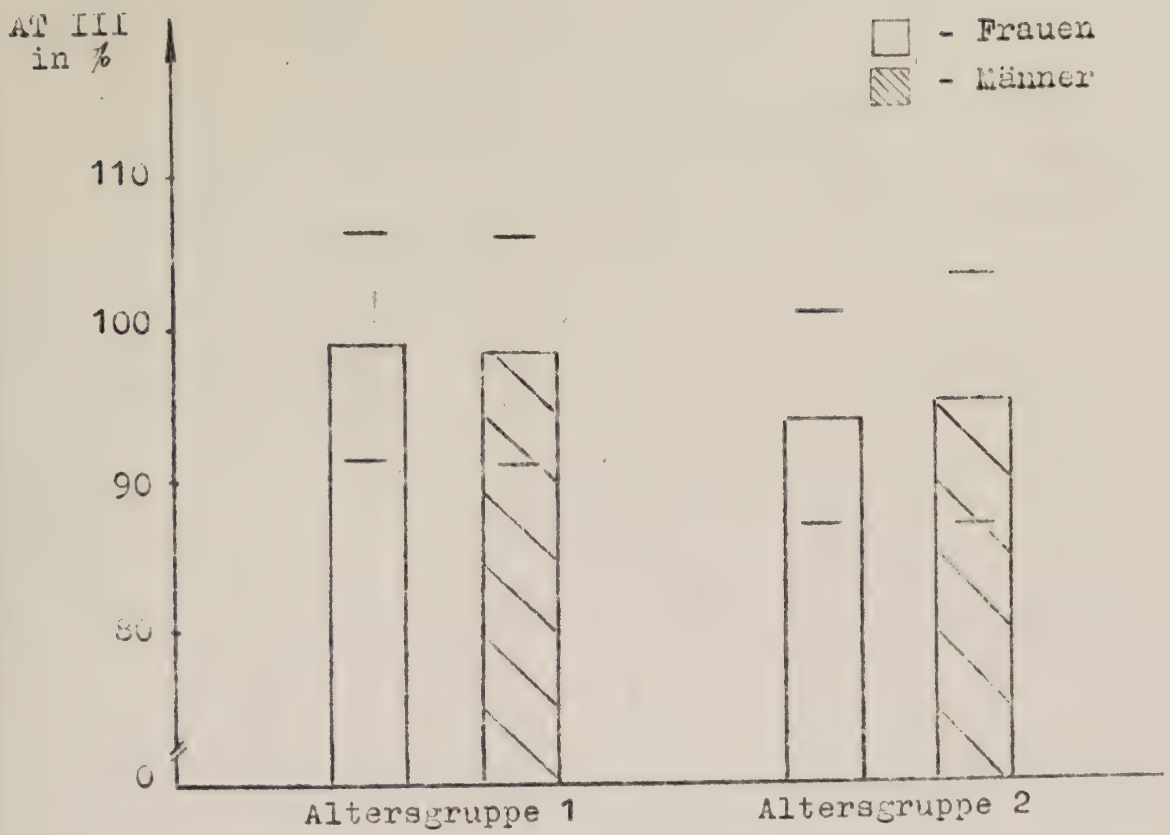


Abb. A15 : AT III-Aktivität der Altersgruppen

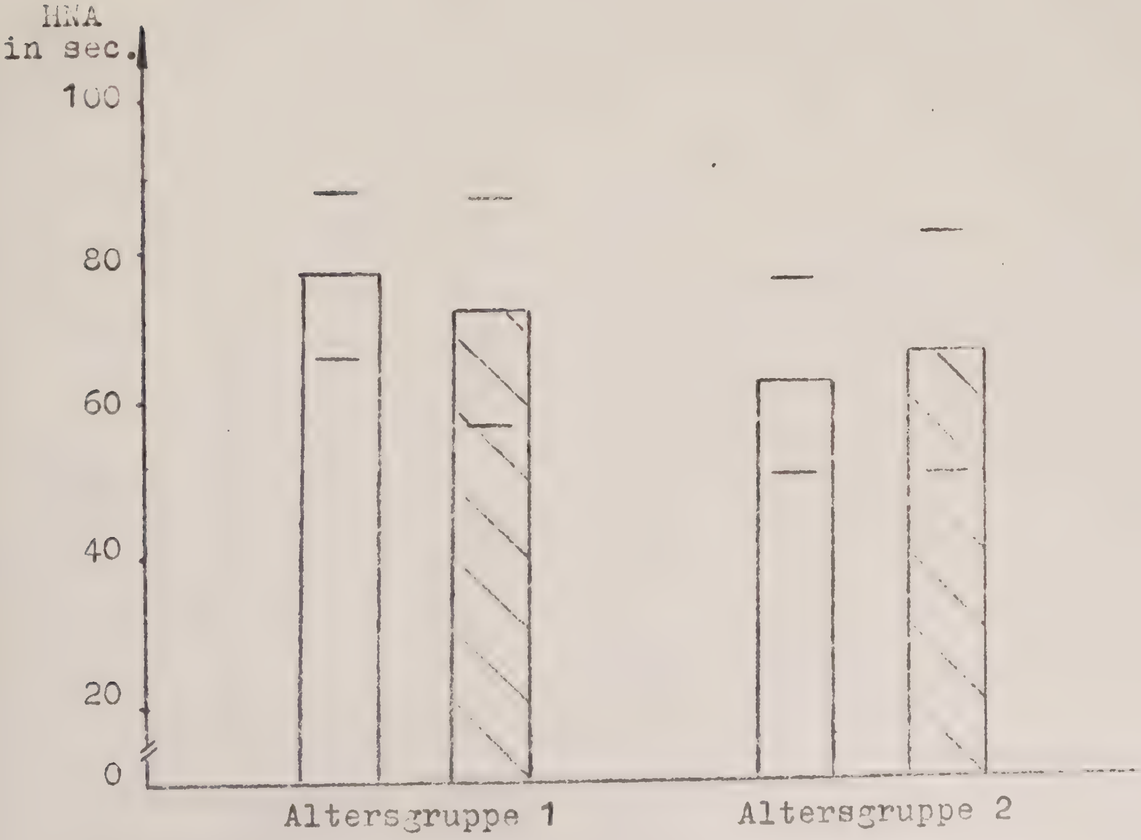


Abb. A16 : HNA der Altersgruppen

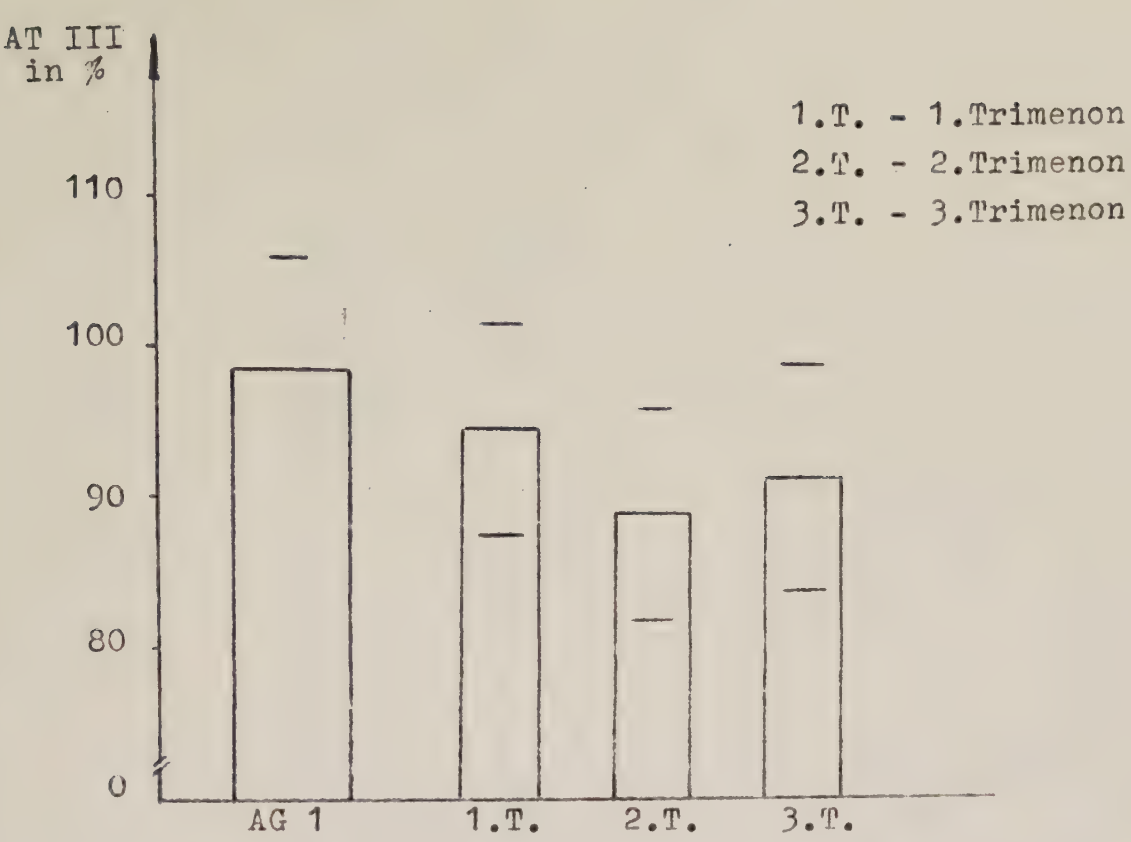


Abb. A17 : AT III-Aktivität in der Gravidität

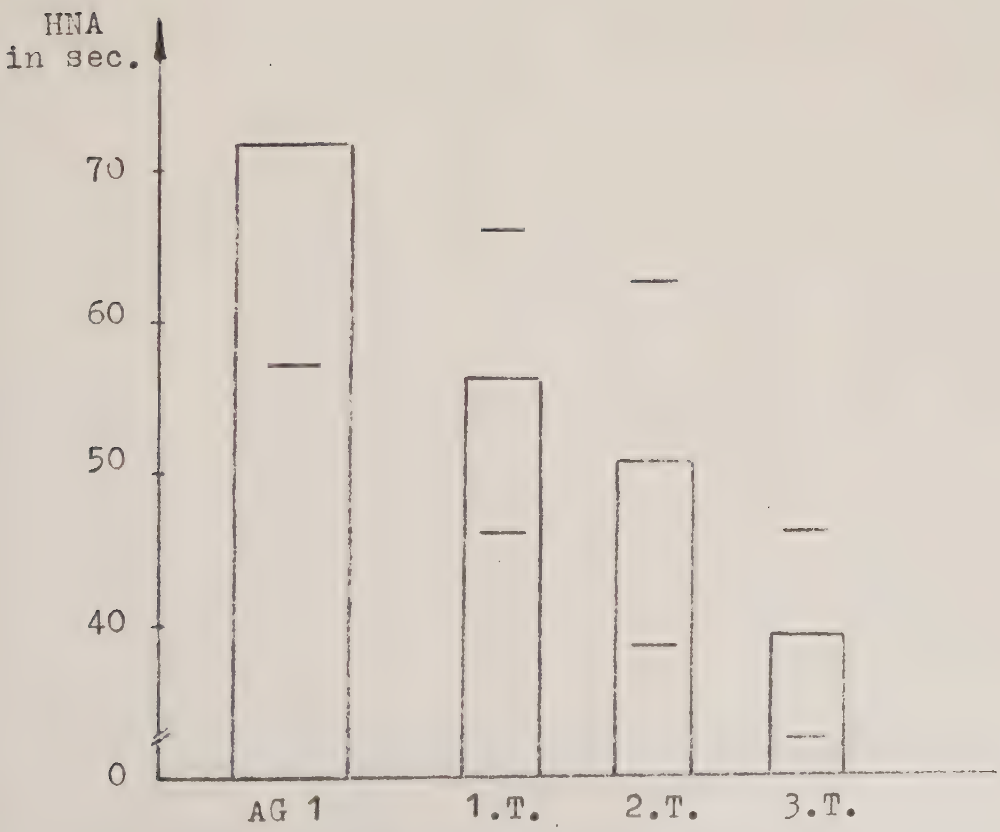


Abb. A18 : HNA in der Gravidität

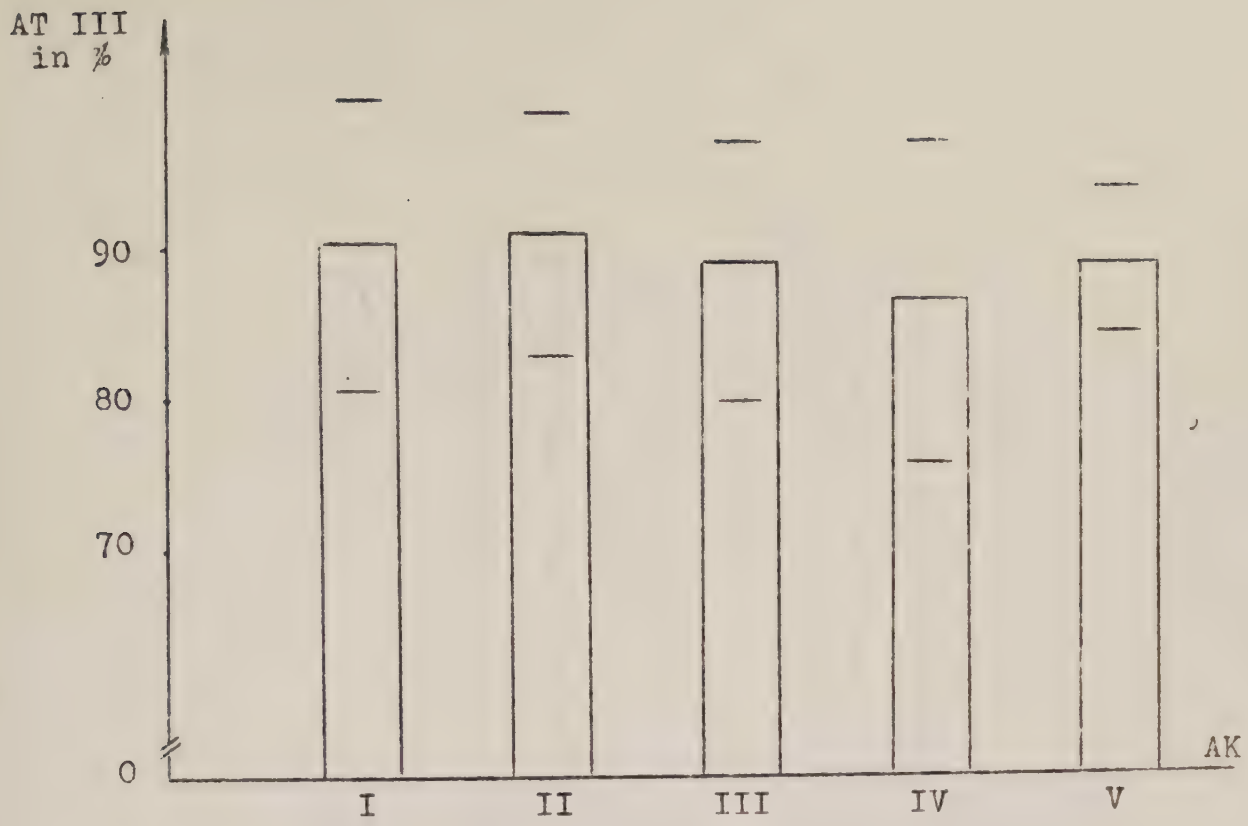


Abb. A19 : AT III-Aktivität bei Frauen mit OC in den verschiedenen Altresklassen

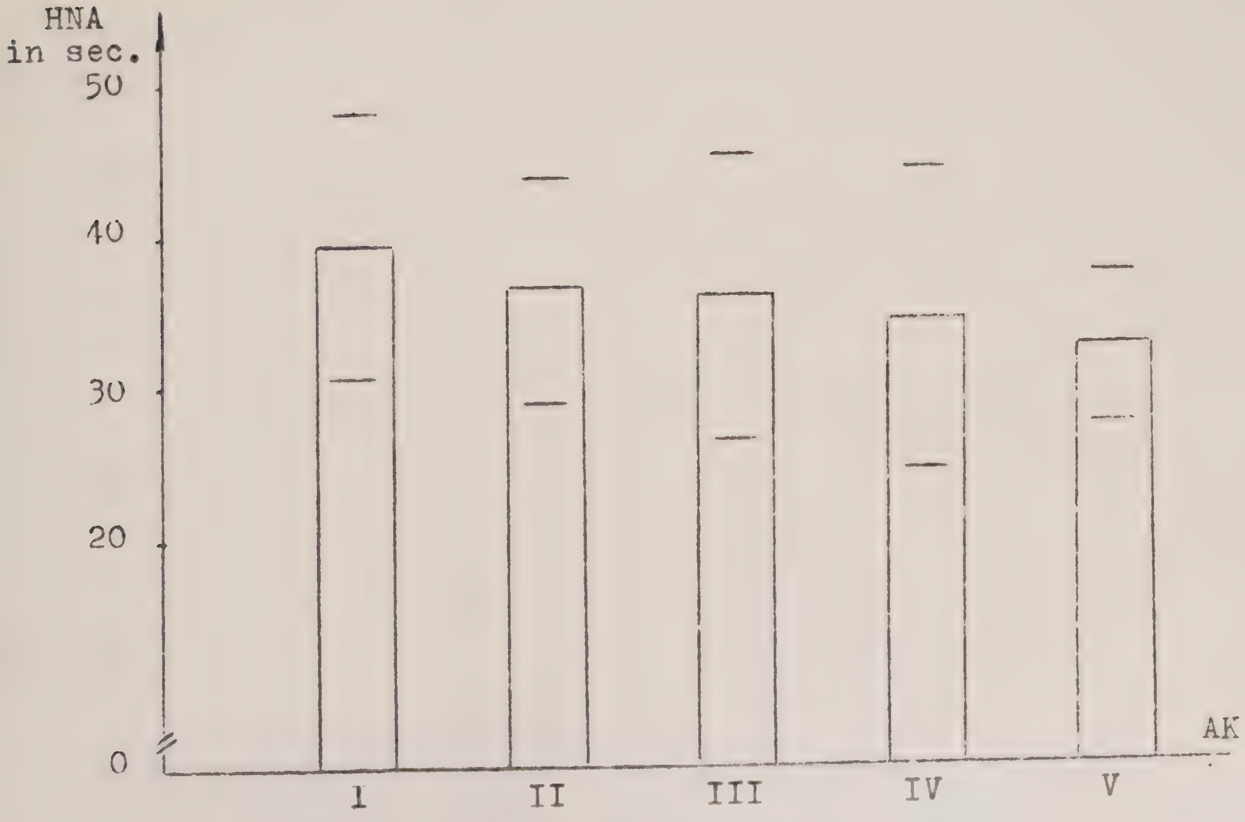


Abb. A20 : HNA bei Frauen mit OC in den verschiedenen Altersklassen

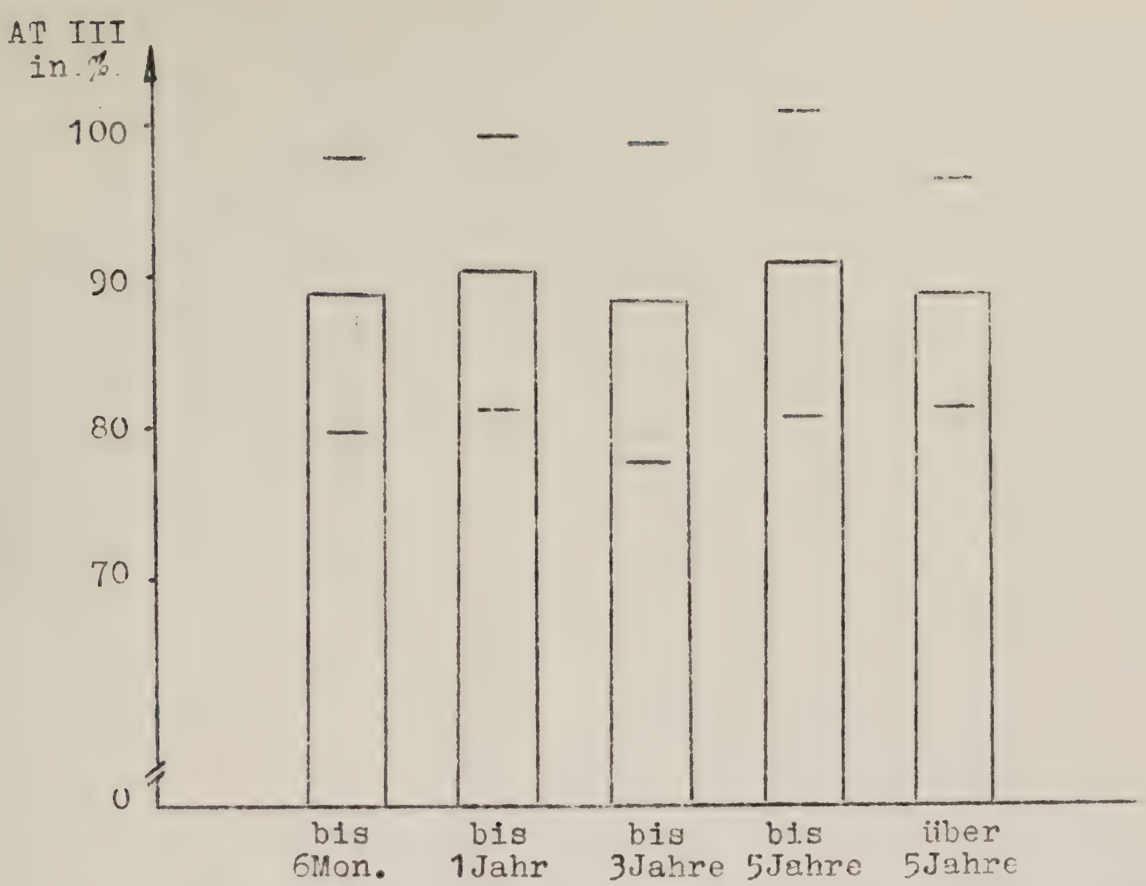


Abb. A21 : AT III-Aktivität bei Frauen mit OC bei ver - schiedener Einnahmedauer

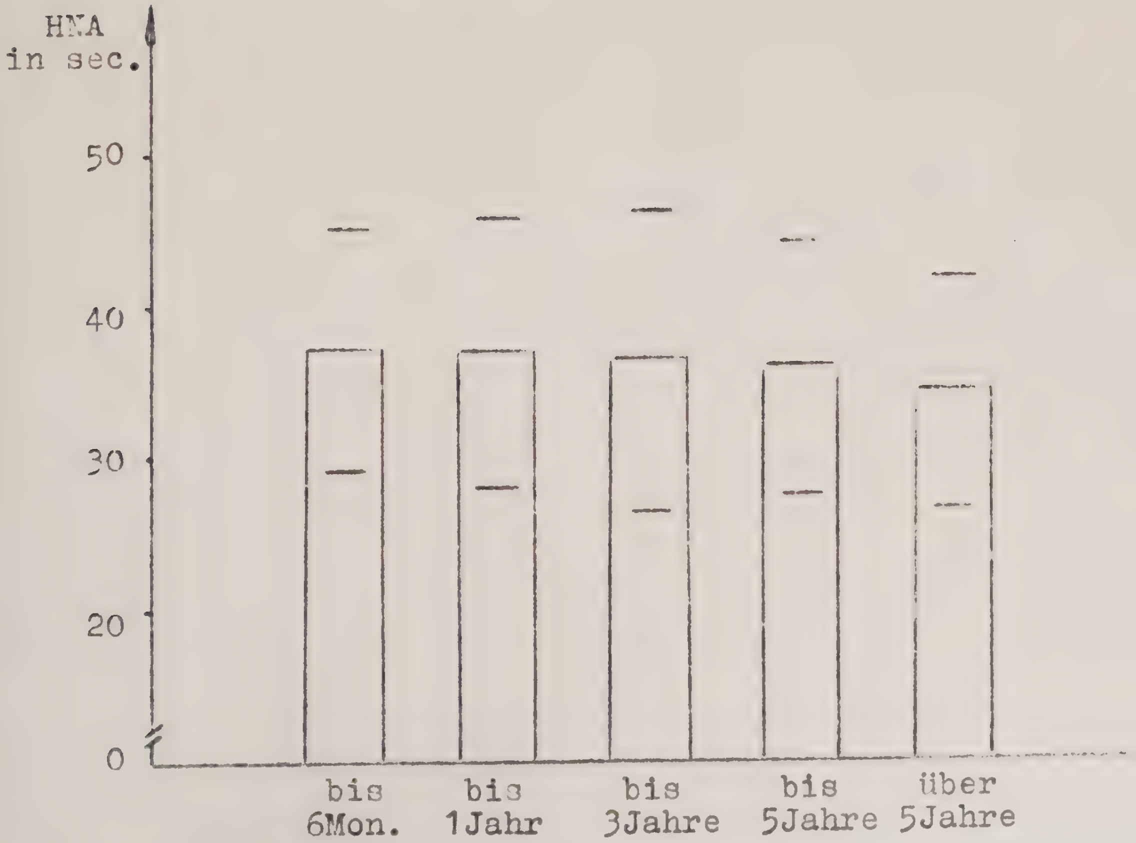


Abb. A22 : HNA bei Frauen mit OC bei verschiedener Einnahmedauer

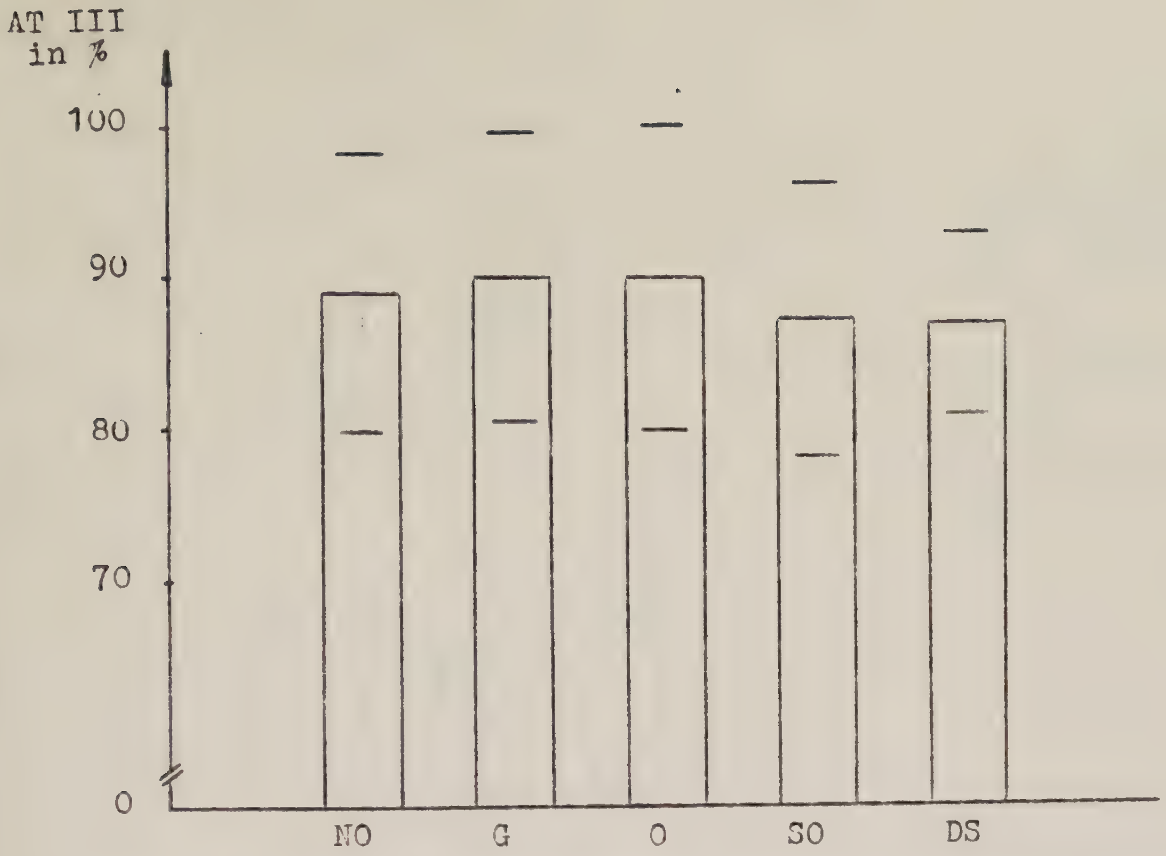


Abb. A23 : AT III-Aktivität bei Frauen mit verschiedenen OC-Präparaten

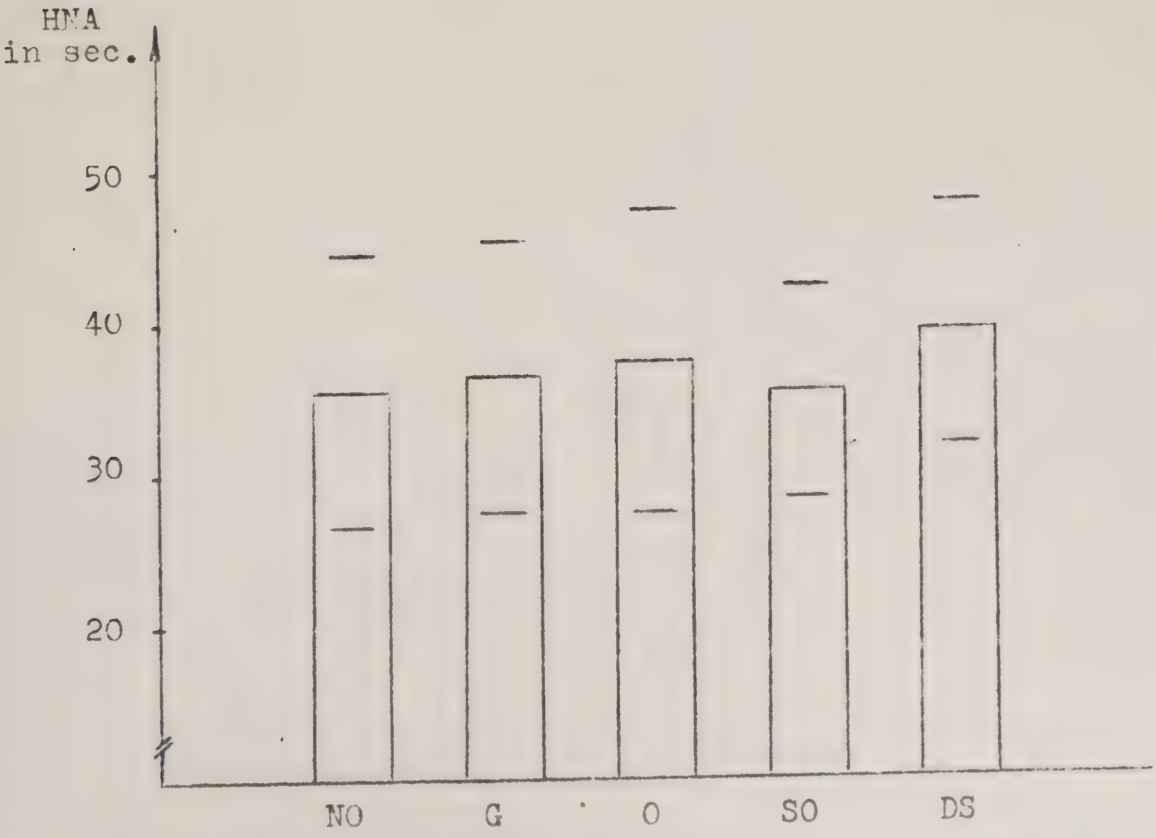


Abb. A24 : HNA bei Frauen mit verschiedenen OC-Präparaten

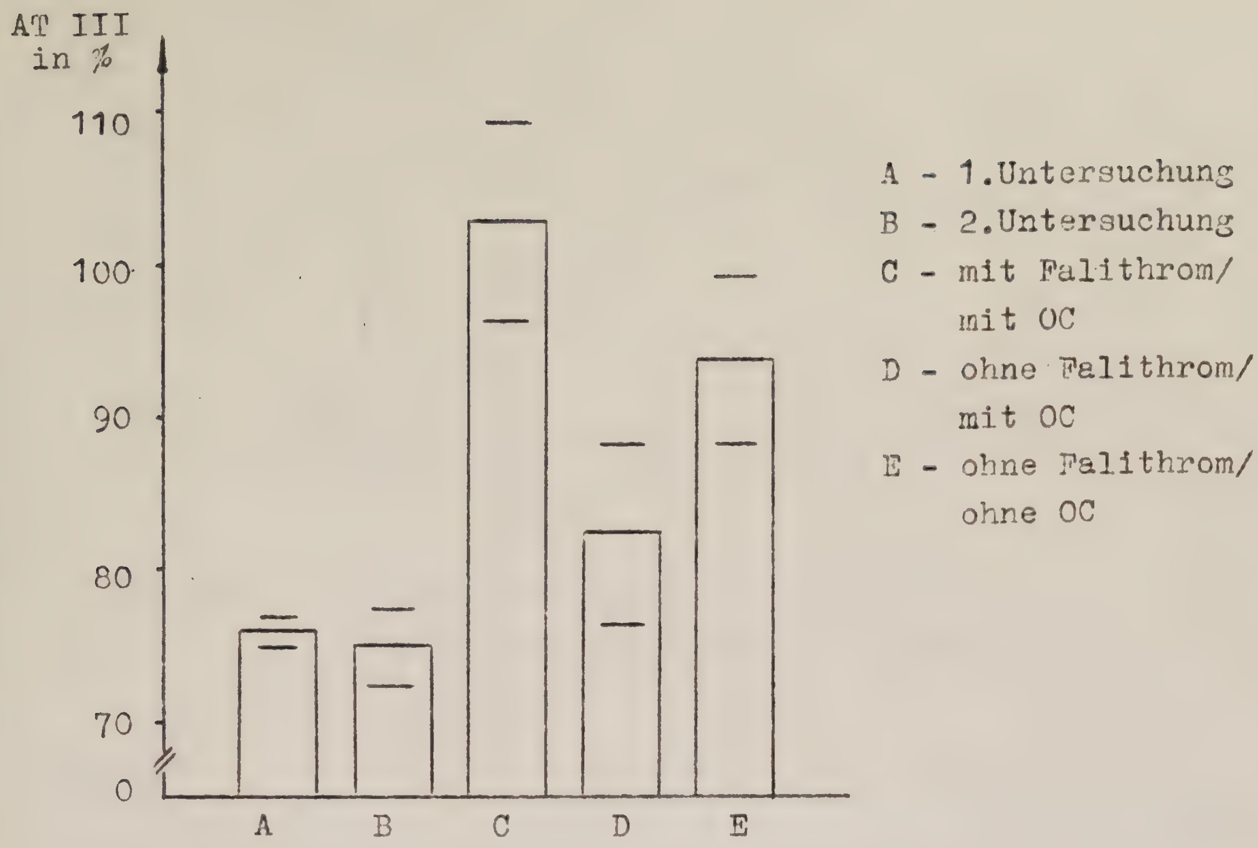


Abb. A25 : AT III-Aktivität der Risikogruppe bei ver - schiedenen Therapiemaßnahmen

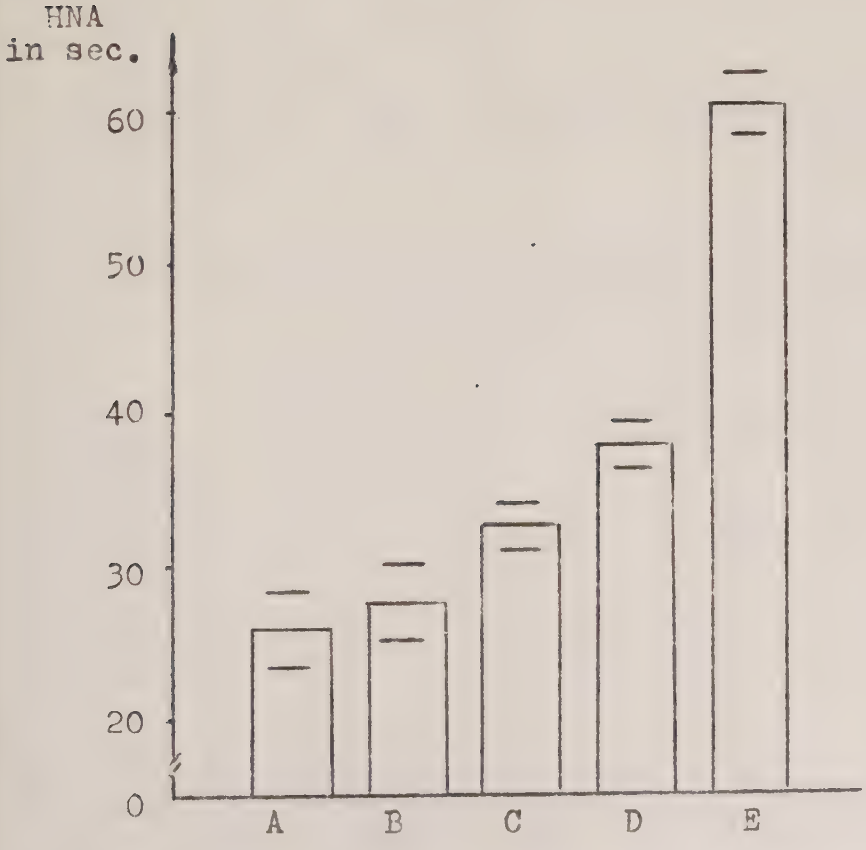


Abb. A26 : HNA der Risikogruppe bei verschiedenen Therapie - maßnahmen

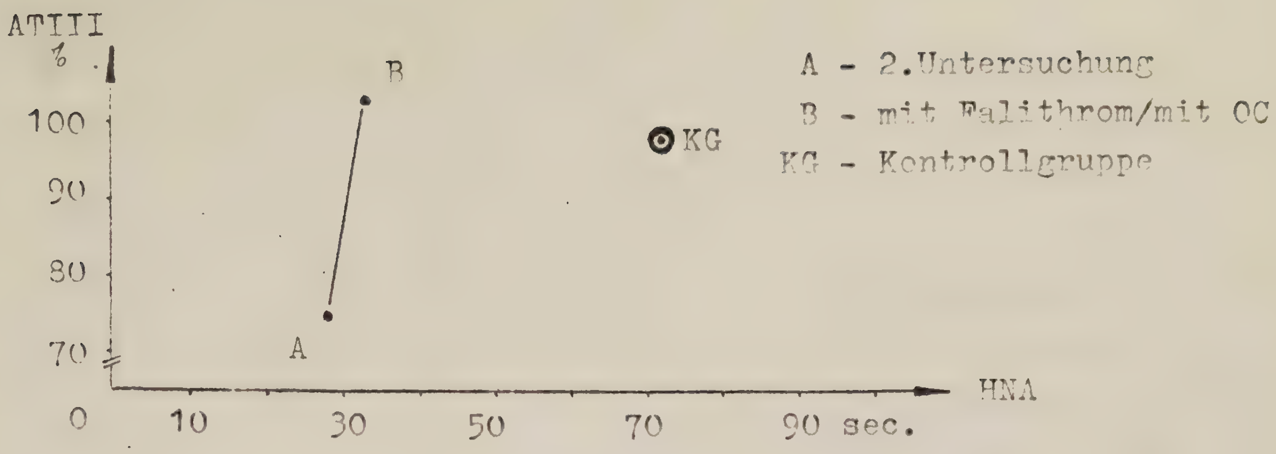


Abb. A27 : Meßwertvergleich bei der Risikogruppe - 2.Untersuchung - mit Falithrom/mit OC

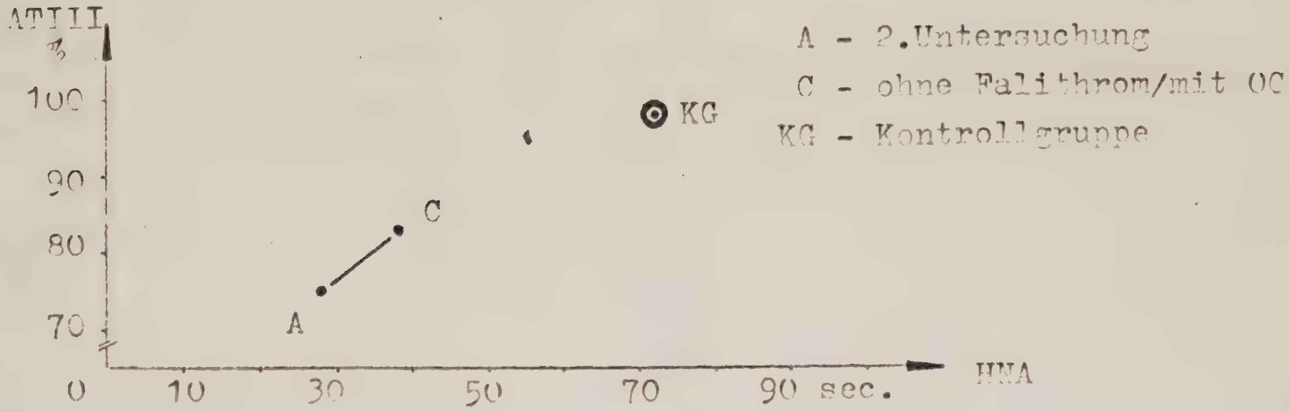


Abb. A28 : Meßwertvergleich bei der Risikogruppe - 2.Untersuchung - ohne Falithrom/mit OC

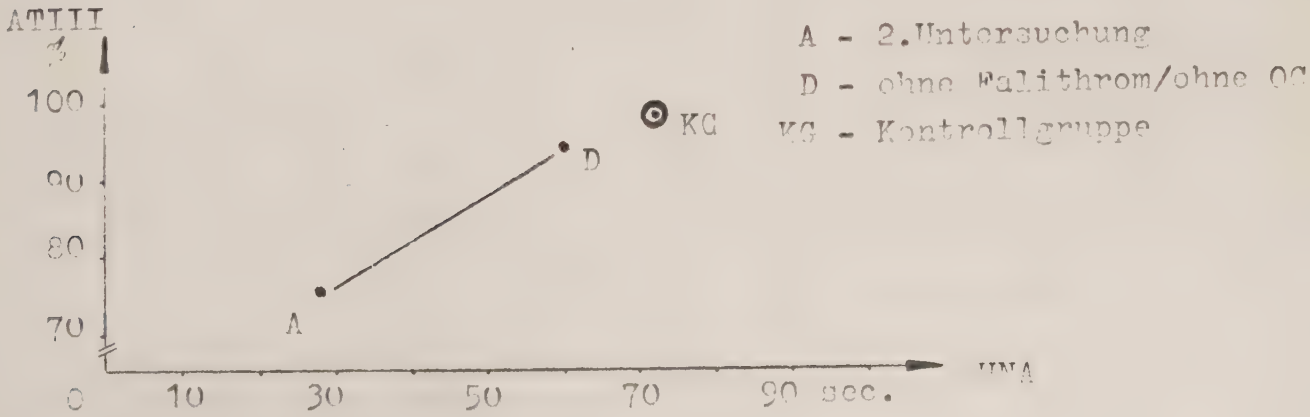


Abb. A29 : Meßwertvergleich bei der Risikogruppe - 2.Untersuchung - ohne Falithrom/ohne OC

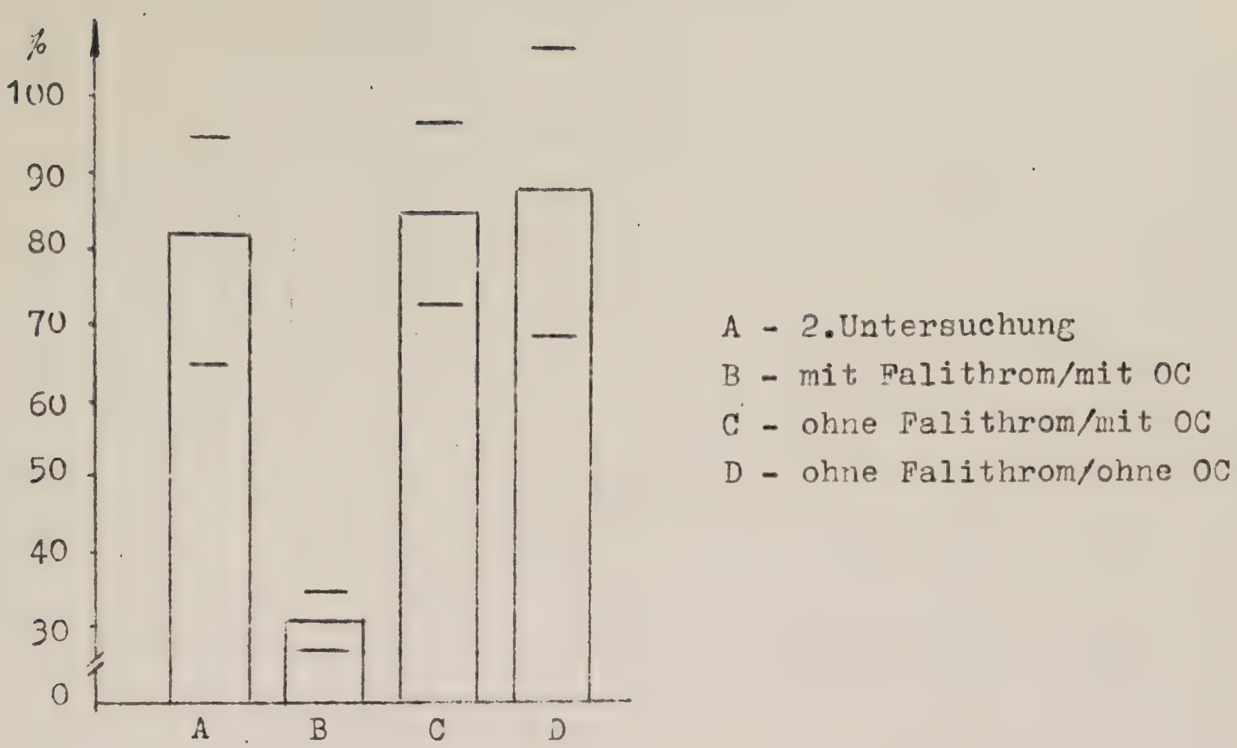


Abb. A30 : Quick-Werte der Risikogruppe bei den Therapie - maßnahmen

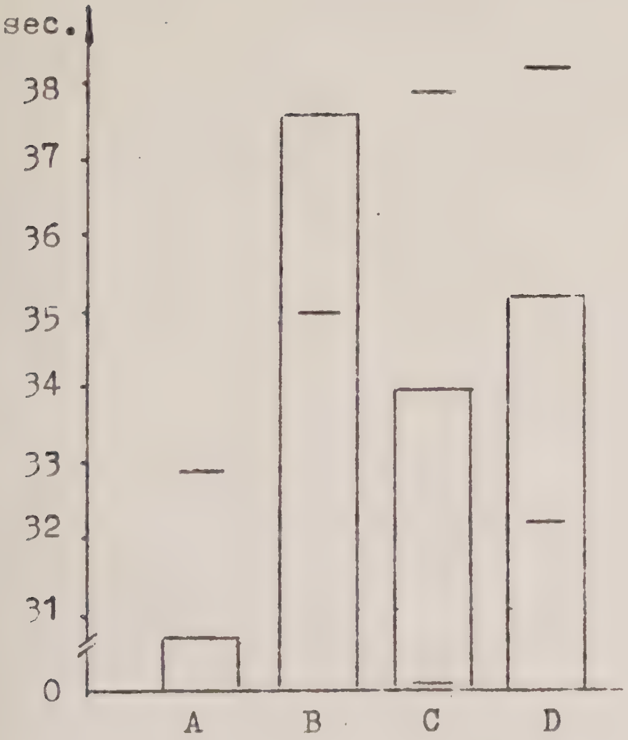


Abb. A31 : PTT-Werte der Risiko - gruppe bei den Therapiemaßnahmen

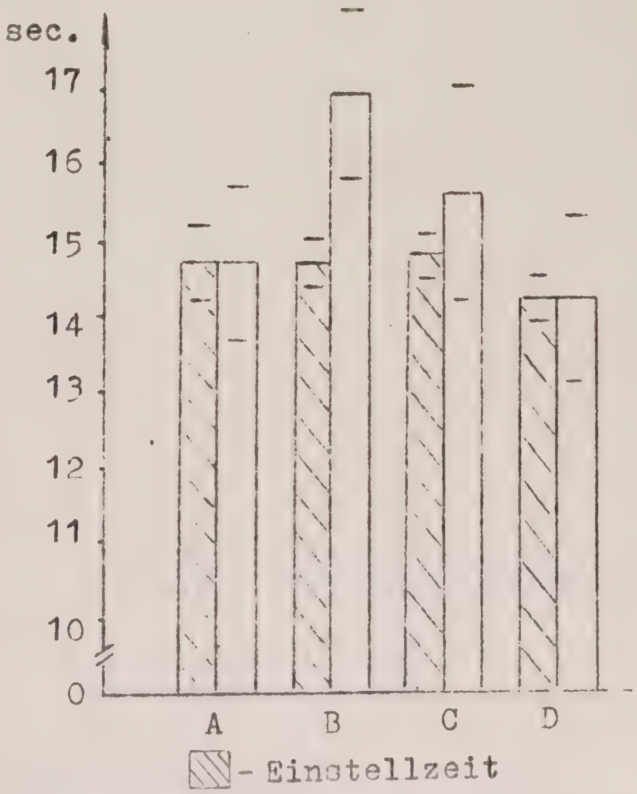


Abb. A32 : Thrombinzeit-Werte der Risikogruppe bei den Therapiemaßnahmen

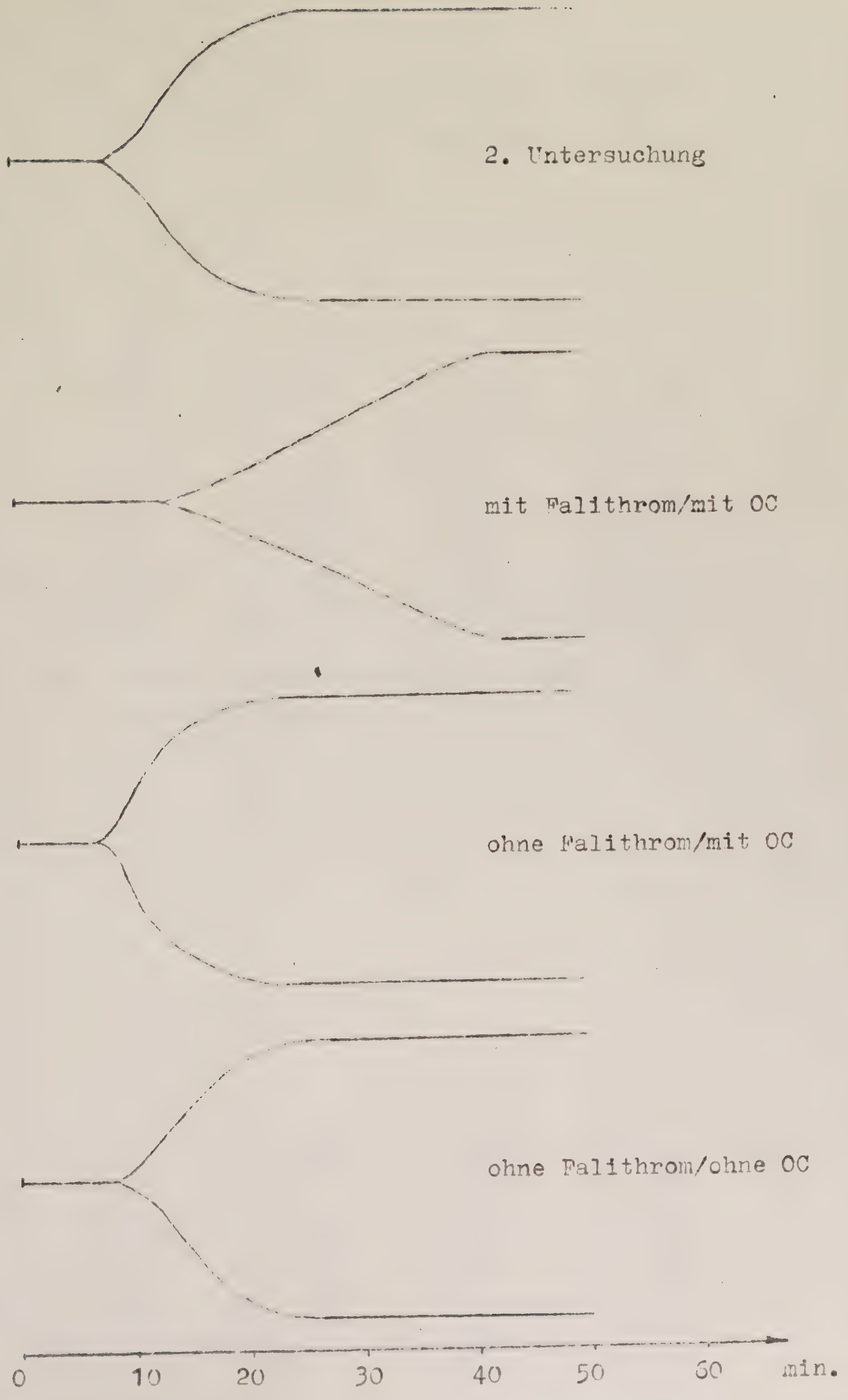


Abb. A33 : TEG-Werte der Risikogruppe bei den Therapie - maßnahmen

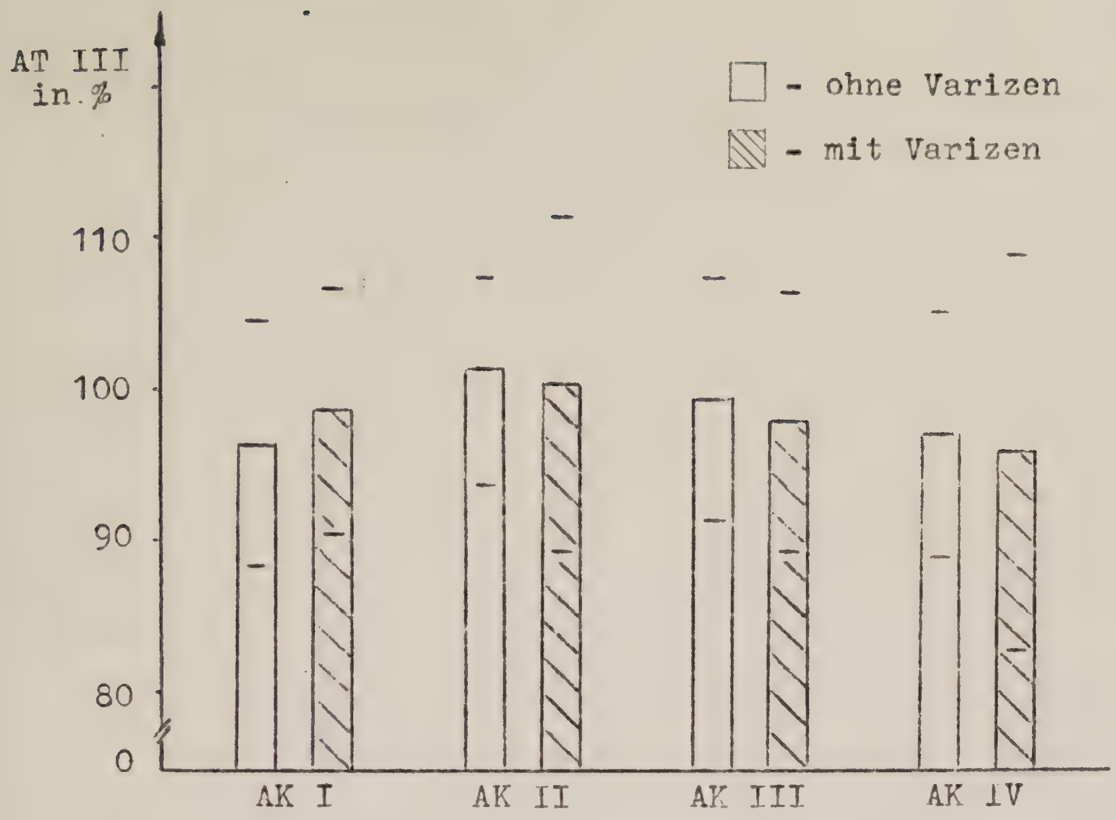


Abb. A34 : AT III-Aktivität der Frauen ohne OC und mit/ohne Varizen

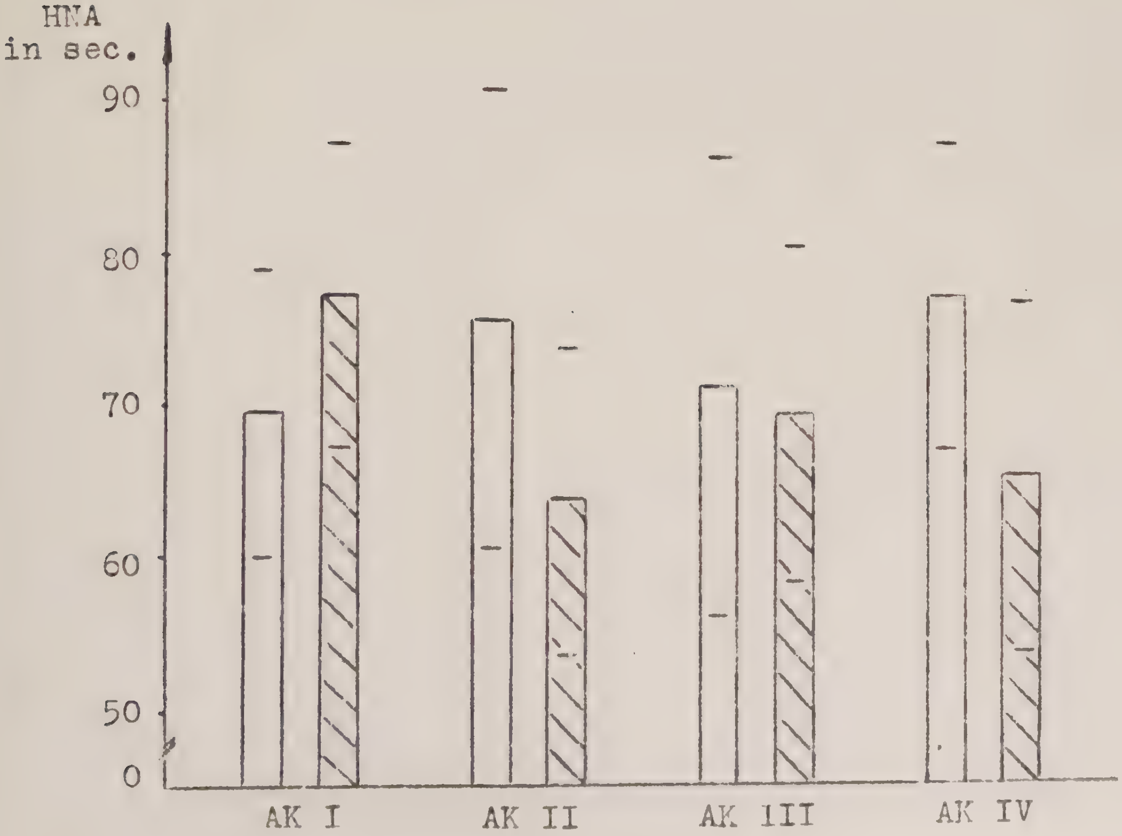


Abb. A35 : HNA der Frauen ohne OC und mit/ohne Varizen

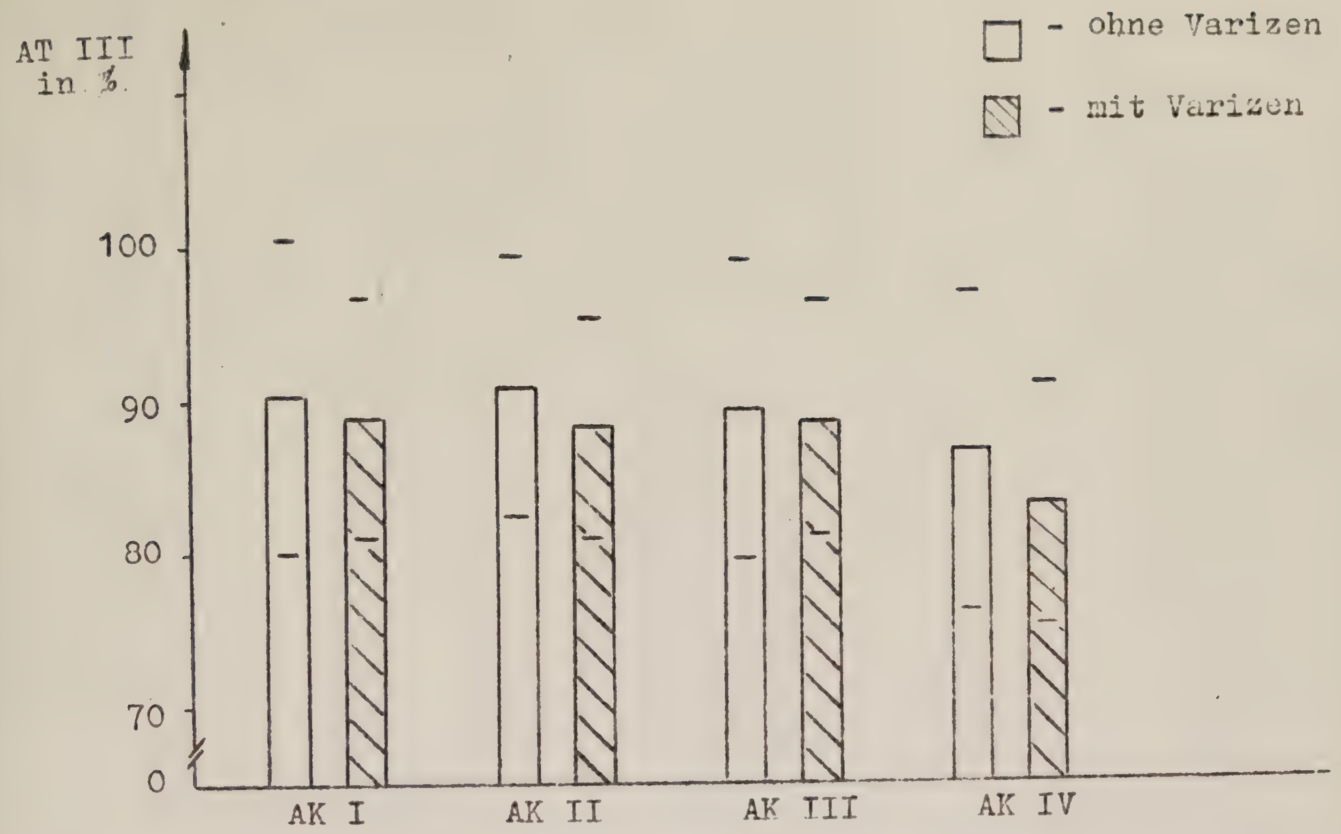


Abb. A36 : AT III-Aktivität der Frauen mit OC und mit/ohne Varizen

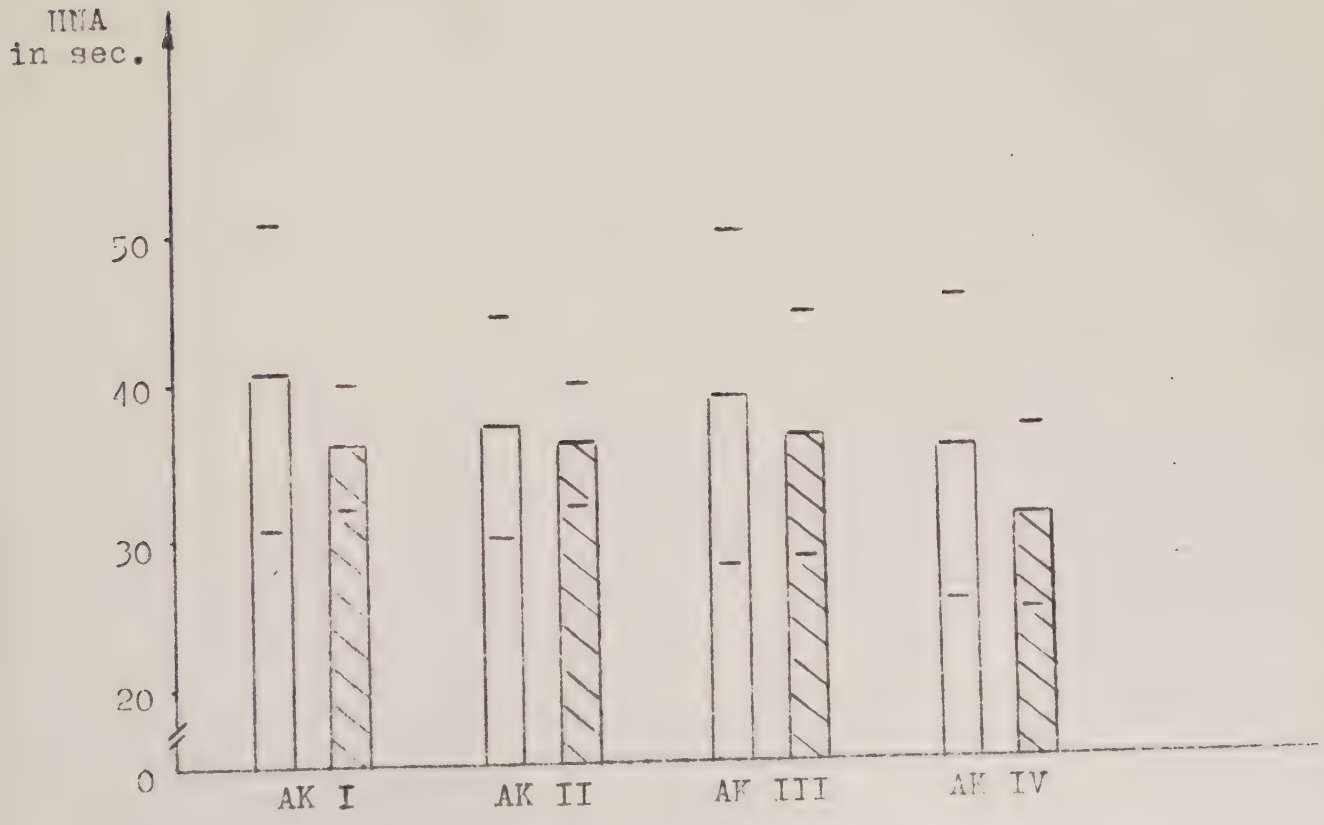


Abb. A37 : HNA der Frauen mit OC und mit/ohne Varizen

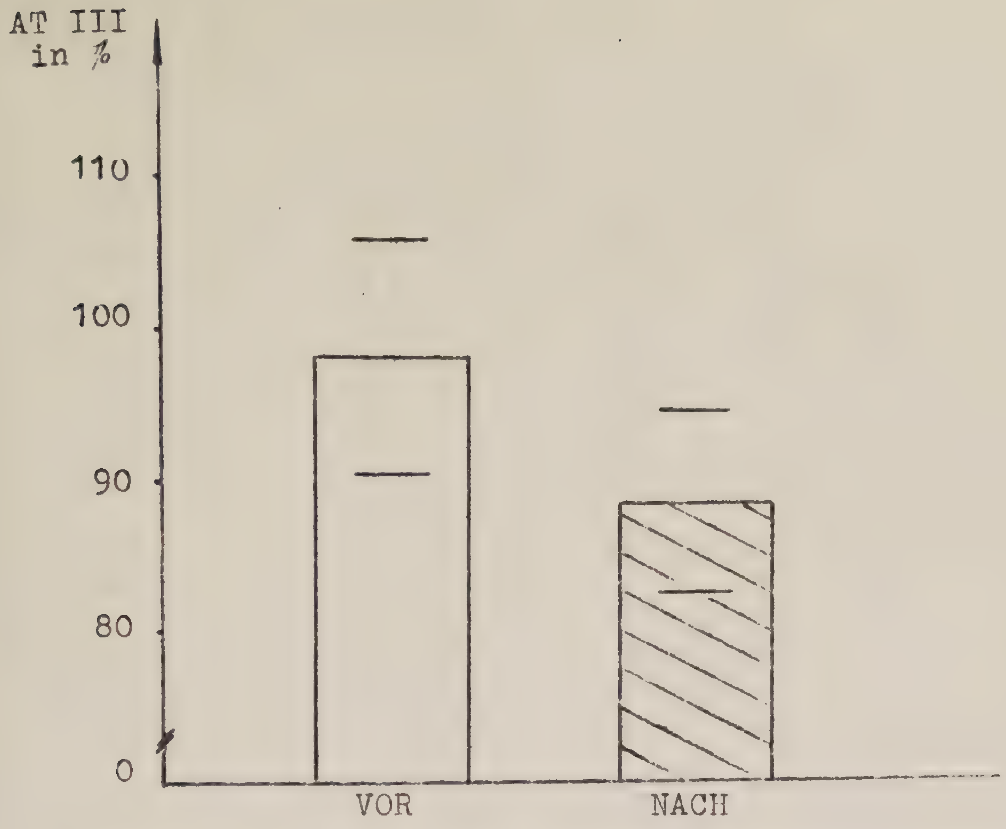


Abb. A38 : AT III-Aktivität vor und nach zweimonatiger OC-Therapie

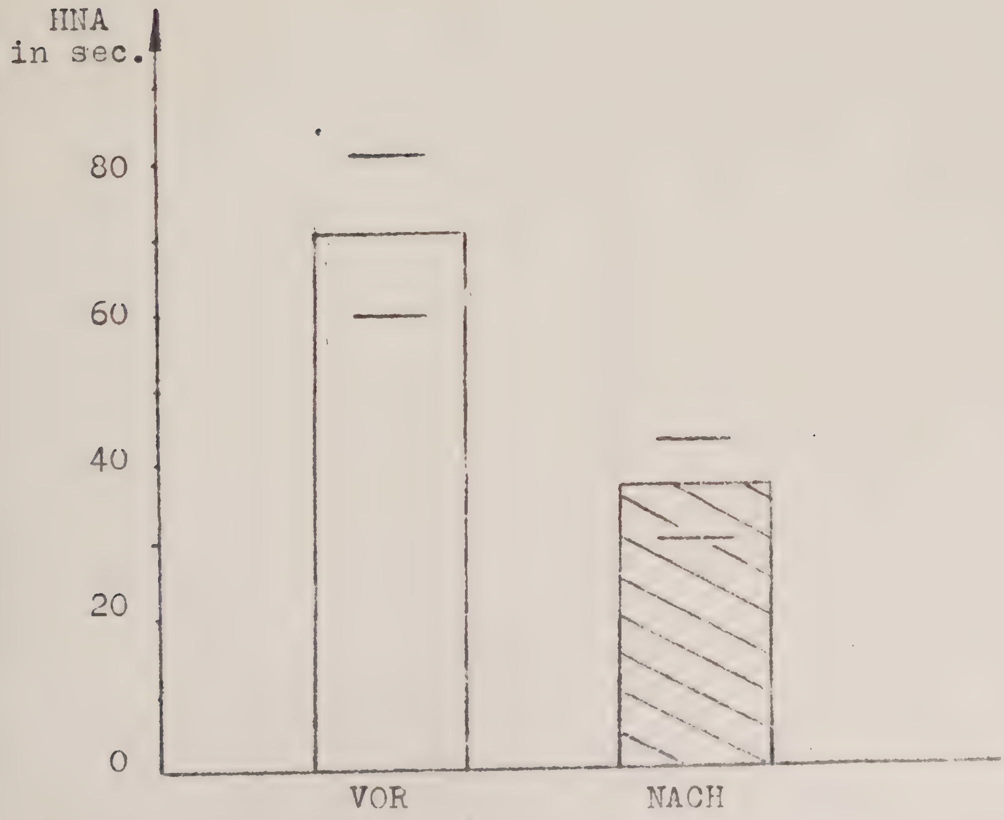


Abb. A39 : HNA vor und nach zweimonatiger OC-Therapie

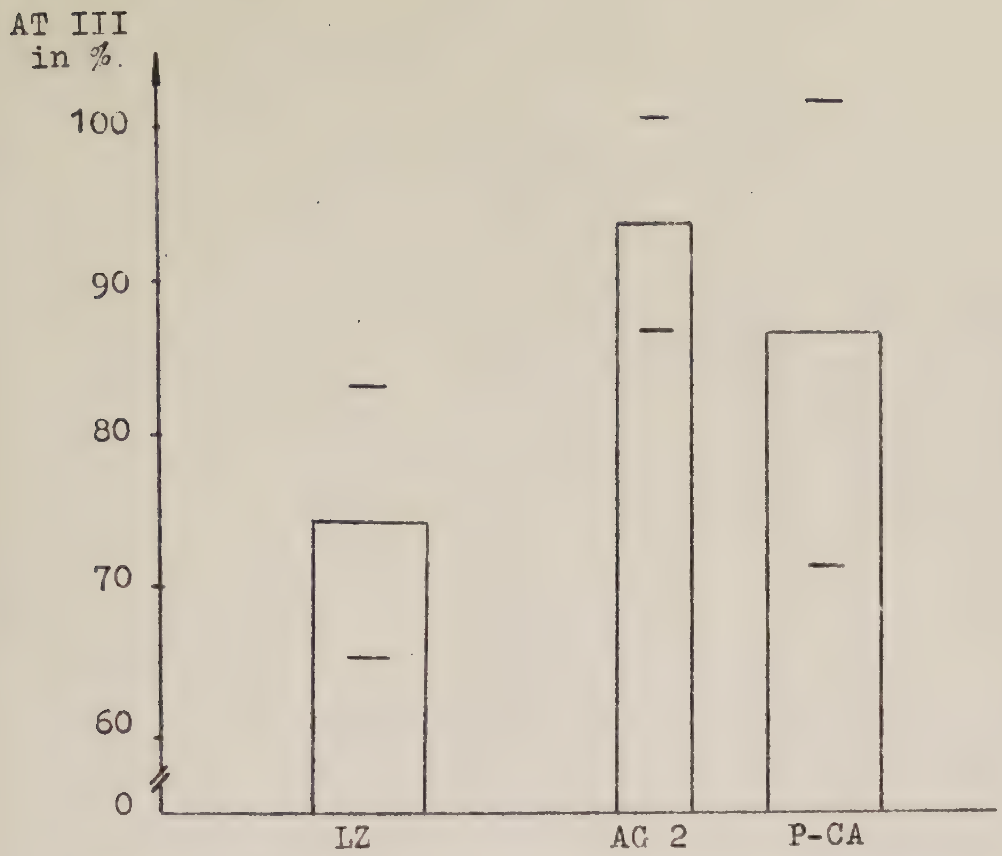


Abb. A40 : AT III-Aktivität bei Patienten mit Leberzirrhose und Prostatacarcinom unter Ostrogentherapie

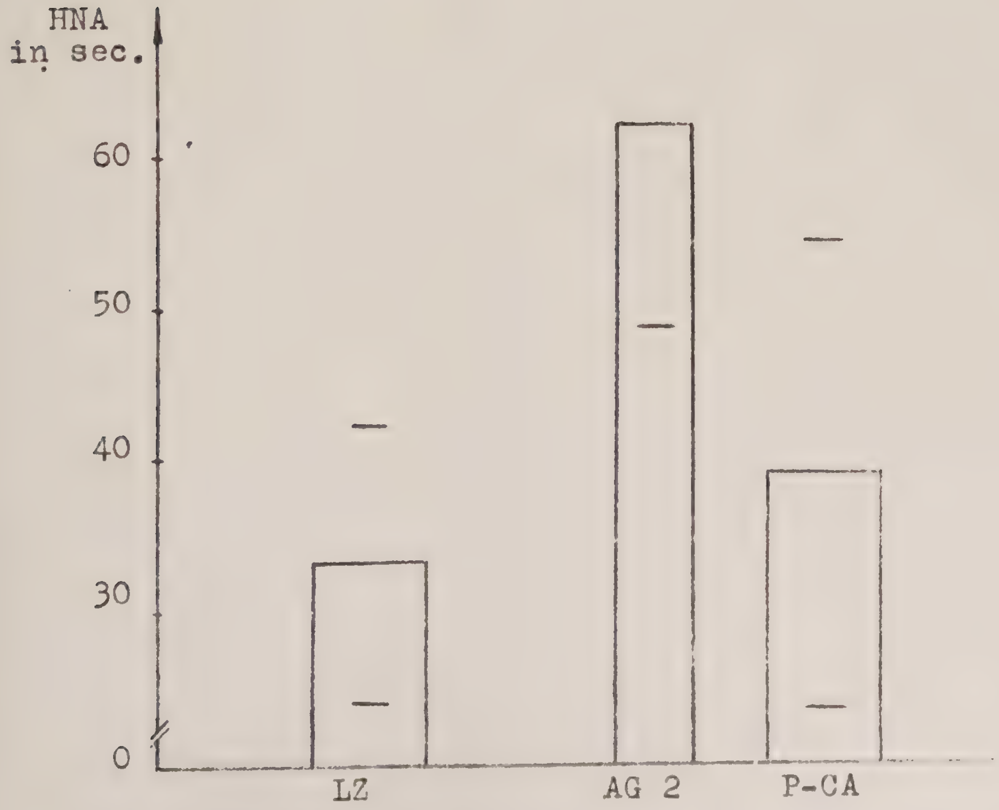


Abb. A41 : HNA bei Patienten mit Leberzirrhose und Prostatacarcinom unter Ostrogentherapie

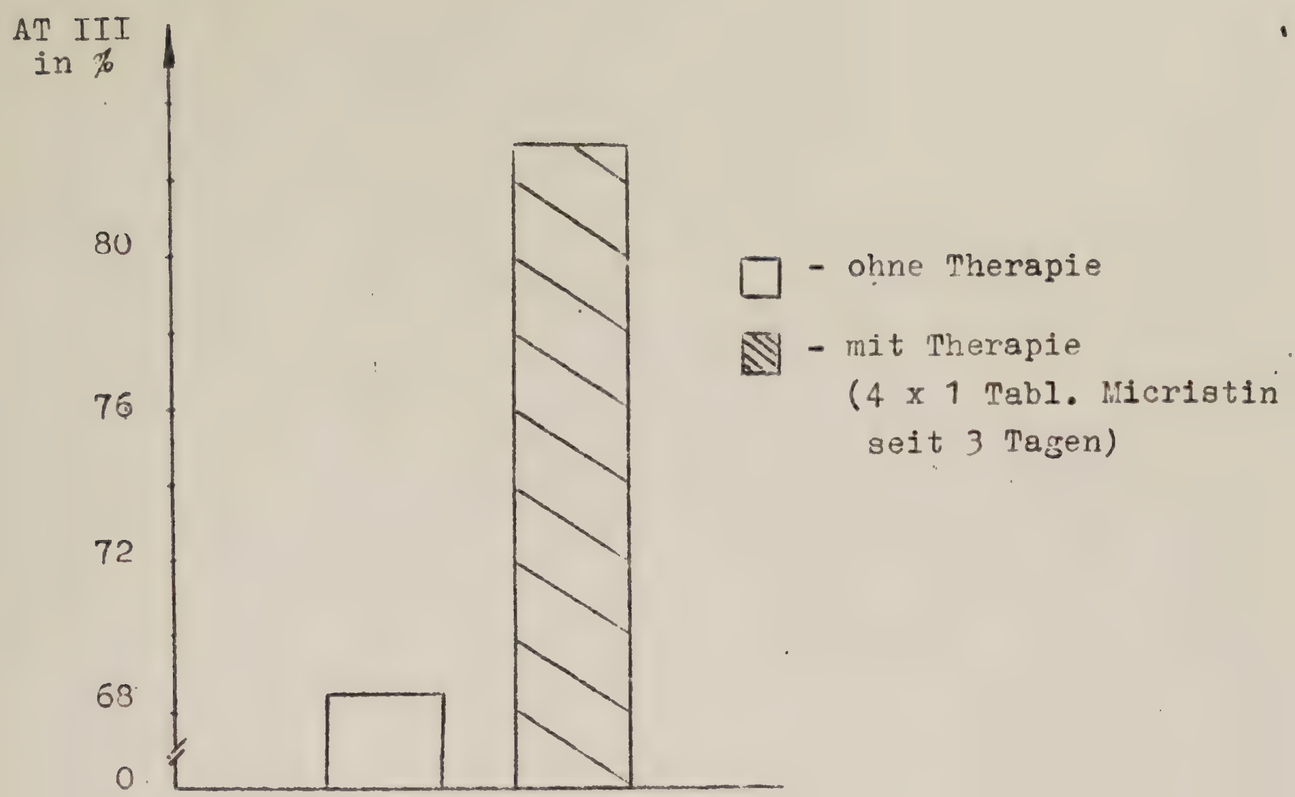


Abb. A42 : AT III-Aktivität bei Patienten mit Thrombose

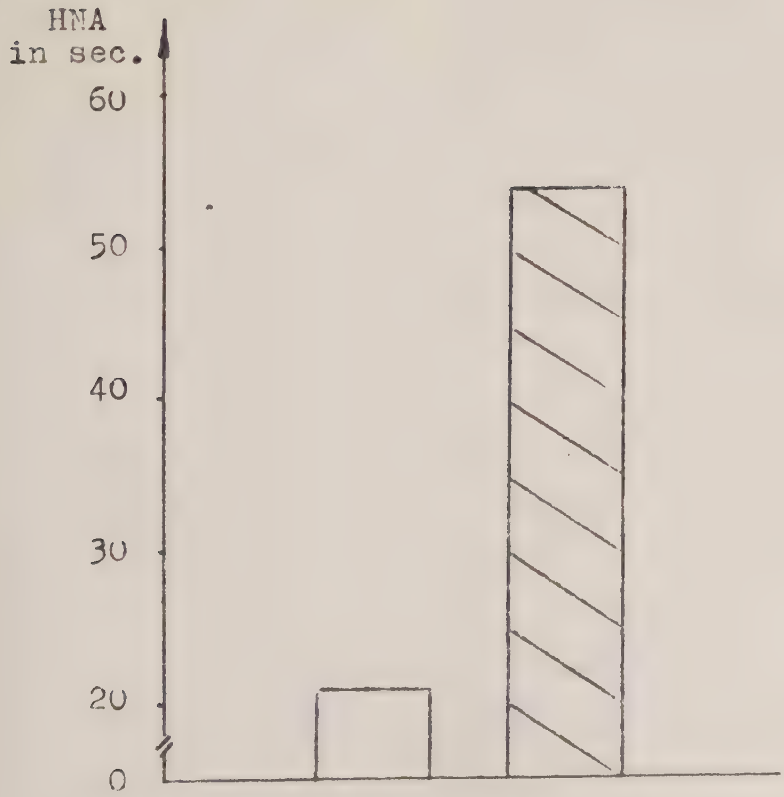
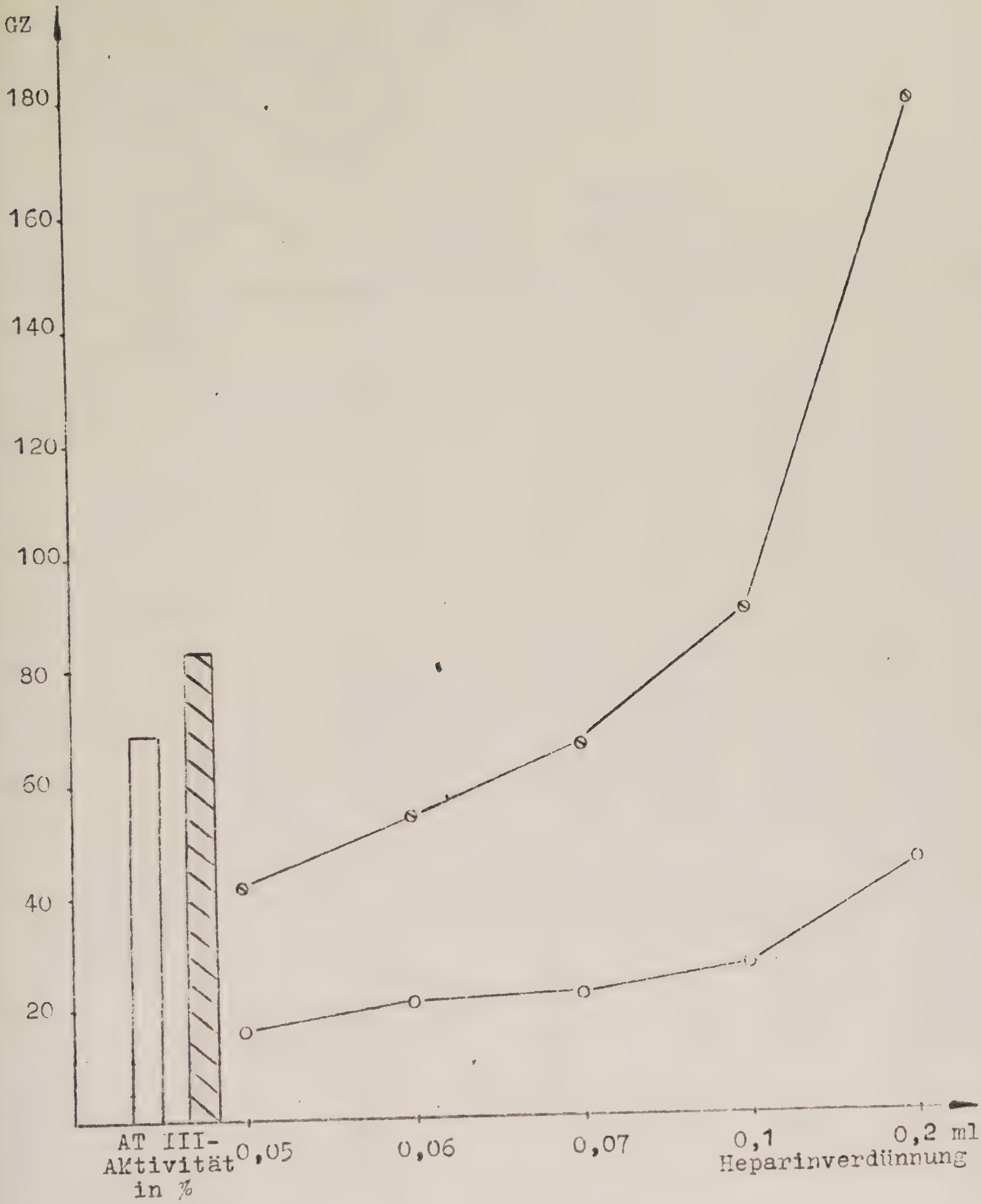


Abb. A43 : HNA bei Patienten mit Thrombose



□ - ohne Therapie

▨ - mit Therapie (4 x 1 Tabl. Micristin täglich)

Abb. A44 : AT III-Aktivität und HNA bei Patienten mit Thrombose

4.1.1.2. Langzeitstabilität des Prüfmaterials über
6 Monate

	AT III (%)			HNA 0,05 (sec) Einstellung			HNA 0,05 (sec)			HNA 0,06 Einstellung			HNA 0,06			HNA 0,07 Einstellung			HNA 0,07			HNA 0,1 Einstellung			HNA 0,1		
	n	x̄	s	n	x̄	s	n	x̄	s	n	x̄	s	n	x̄	s	n	x̄	s	n	x̄	s	n	kleinster Wert	>3min.	n	kleinster Wert	>3min.
Lagerung bei -20°C :																											
Einzelserum																											
Frisch	10	98,2	2,5	10	57,3	5,9	10	57,3	5,9	10	75,2	10,1	10	75,2	10,1	10	121,0	16,8	10	121,0	16,8	10	140	80 %	10	140	80 %
1. Monat	10	98,1	2,8	10	56,4	6,8	10	52,3	7,1	10	75,6	8,4	10	57,6	10,5	10	141,1	20,6	10	100,6	17,7	10	160	90 %	10	120	70 %
3. Monat	10	95,4	2,4	10	57,8	7,9	10	51,8	9,9	10	85,5	14,0	10	73,8	13,1	10	126,7	26,3	10	113,5	24,1	10	150	70 %	10	145	90 %
4. Monat	10	95,6	3,2	10	55,4	4,6	10	52,0	5,9	10	82,4	13,3	10	72,3	10,1	10	124,6	17,4	10	107,4	18,8	10	140	80 %	10	135	90 %
6. Monat	10	96,2	3,5	10	59,4	5,3	10	53,6	10,4	10	80,2	10,1	10	72,4	9,6	10	129,5	17,8	10	108,6	24,4	10	160	90 %	10	130	70 %
Mischserum																											
Frisch	10	99,5	2,8	10	62,0	6,1	10	62,0	6,1	10	84,1	10,9	10	84,1	10,9	10	128,2	18,5	10	128,2	18,5	10	145	80 %	10	145	80 %
1. Monat	10	98,3	2,3	10	56,4	6,8	10	55,0	4,8	10	75,6	8,4	10	75,6	13,2	10	141,1	20,6	10	109,4	19,7	10	160	90 %	10	150	80 %
3. Monat	10	97,6	3,2	10	57,8	7,9	10	55,2	6,4	10	85,5	14,0	10	79,8	7,1	10	126,7	26,3	10	115,7	10,7	10	150	70 %	10	140	90 %
4. Monat	10	97,7	2,5	10	55,4	4,6	10	55,5	4,5	10	82,4	13,3	10	75,4	6,1	10	124,6	17,4	10	114,0	13,7	10	140	80 %	10	150	90 %
6. Monat	10	97,0	2,7	10	59,4	5,3	10	60,8	9,9	10	80,2	10,1	10	79,1	10,1	10	129,5	17,8	10	119,0	12,4	10	160	90 %	10	150	70 %
Lagerung in flüssigem Stickstoff :																											
Einzelserum																											
Frisch	10	98,2	2,5	10	57,3	5,9	10	57,3	5,9	10	75,2	10,1	10	75,2	10,1	10	121,0	16,8	10	121,0	16,8	10	140	80 %	10	140	80 %
1. Monat	10	98,4	2,1	10	56,4	6,8	10	53,0	10,6	10	75,6	8,4	10	69,8	10,7	10	141,1	20,6	10	104,2	16,8	10	160	90 %	10	120	70 %
3. Monat	10	97,2	2,8	10	57,8	7,9	10	51,8	8,8	10	85,5	14,0	10	77,0	12,1	10	126,7	26,3	10	117,8	24,5	10	150	70 %	10	135	80 %
4. Monat	10	96,2	2,7	10	55,4	4,6	10	53,4	6,6	10	82,4	13,3	10	74,4	9,1	10	124,6	17,4	10	111,4	17,9	10	140	80 %	10	130	70 %
6. Monat	10	96,3	2,9	10	59,4	5,3	10	53,0	11,2	10	80,2	10,1	10	76,7	10,9	10	129,5	17,8	10	115,4	17,4	10	160	90 %	10	150	80 %
Mischserum																											
Frisch	10	99,5	2,8	10	62,0	6,1	10	62,0	6,1	10	84,1	10,9	10	84,1	10,9	10	128,2	18,5	10	128,2	18,5	10	145	80 %	10	145	80 %
1. Monat	10	99,0	2,7	10	56,4	6,8	10	57,6	7,1	10	75,6	8,4	10	79,6	13,4	10	141,1	20,6	10	117,4	20,0	10	160	90 %	10	155	90 %
3. Monat	10	98,7	3,4	10	57,8	7,9	10	56,1	5,0	10	85,5	14,0	10	81,0	13,6	10	126,7	26,3	10	119,0	18,3	10	150	70 %	10	150	90 %
4. Monat	10	98,2	3,1	10	55,4	4,6	10	54,0	6,0	10	82,4	13,3	10	74,4	5,3	10	124,6	17,4	10	116,6	7,6	10	140	80 %	10	150	70 %
6. Monat	10	97,5	2,6	10	59,4	5,3	10	60,8	8,9	10	80,2	10,1	10	82,0	10,3	10	129,5	17,8	10	126,0	14,7	10	160	90 %	10	170	90 %

4.1.1.3. Kontrolle nach mehrmaligen Einfrieren und Auftauen

	AT III			HNA 0.05			HNA 0.06			HNA 0.07			HNA 0.1		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	kleinster Wert	3min.
Lagerung bei -20°C															
Einzelserum															
Frisch	10	97,1	2,3	10	56,6	2,8	10	72,8	4,8	10	113,1	11,0	10	150	90 %
1.mal E/A	10	94,7	2,5	10	53,0	3,7	10	67,4	6,7	10	100,0	9,8	10	135	80 %
2.mal E/A	10	92,7	3,0	10	44,4	3,7	10	57,4	5,4	10	87,1	10,7	10	120	40 %
3.mal E/A	10	86,1	3,4	10	31,2	3,3	10	43,7	5,2	10	68,2	5,8	10	80	0 %
Mischserum															
Frisch	10	100,0	2,9	10	60,0	3,2	10	76,1	4,7	10	123,0	6,7	10	170	90 %
1.mal E/A	10	97,7	3,1	10	57,0	3,1	10	72,5	6,3	10	110,0	9,1	10	155	80 %
2.mal E/A	10	93,6	2,9	10	45,6	3,2	10	55,2	3,9	10	95,5	9,3	10	135	50 %
3.mal E/A	10	85,8	3,1	10	33,6	2,2	10	44,1	3,3	10	76,5	5,4	10	95	10 %
Lagerung in flüssigem Stickstoff															
Einzelserum															
Frisch	10	97,1	2,3	10	56,6	2,8	10	72,8	4,8	10	113,1	11,0	10	150	90 %
1.mal E/A	10	96,3	2,3	10	53,8	2,2	10	69,2	5,0	10	108,9	12,1	10	145	90 %
2.mal E/A	10	93,6	3,5	10	46,5	5,3	10	56,0	4,5	10	94,3	9,8	10	125	50 %
3.mal E/A	10	89,0	2,6	10	32,0	3,2	10	46,2	3,5	10	75,0	5,5	10	95	0 %
Mischserum															
Frisch	10	100,0	2,9	10	50,0	3,2	10	76,1	4,7	10	123,0	6,7	10	170	90 %
1.mal E/A	10	98,9	3,2	10	58,3	3,6	10	74,2	6,6	10	117,5	8,2	10	165	90 %
2.mal E/A	10	94,9	2,7	10	46,6	3,5	10	57,5	4,5	10	102,8	7,3	10	140	70 %
3.mal E/A	10	88,3	3,0	10	38,2	3,2	10	47,9	2,7	10	83,2	4,7	10	105	20 %

4.2. Untersuchung der Kontrollgruppe

	AT III			HNA 0.05			HNA 0.06			HNA 0.07			HNA 0.1		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	kleinster Wert	>3 min.
FRAUEN															
AK I	27	97,9	6,2	27	53,39	10,0	27	72,11	10,2	27	101,56	19,5	27	119	60 %
AK II	35	101,1	6,7	35	55,61	11,9	35	74,40	15,4	35	113,84	32,4	35	72	80 %
AK III	30	98,6	7,8	30	53,08	11,4	30	70,85	14,4	30	100,50	28,2	30	84	50 %
AK IV	32	96,6	9,3	32	51,44	14,2	32	69,77	17,0	31	98,87	31,5	31	85	60 %
AK V	22	96,3	5,6	22	53,14	5,9	22	73,59	8,4	22	102,82	16,6	22	100	70 %
AK VI	17	96,6	6,7	17	52,29	10,3	17	69,47	13,3	17	100,59	27,2	17	72	35 %
AK VII	19	94,2	9,5	19	47,32	10,5	19	62,79	15,3	19	82,53	29,6	19	50	25 %
AK VIII	23	93,7	10,5	23	46,39	11,6	23	64,00	16,4	22	82,91	28,9	22	61	30 %
AK IX	21	95,3	7,4	21	44,26	11,3	21	59,93	16,9	21	79,62	27,8	21	56	25 %
MÄNNER :															
AK I	20	101,1	6,8	20	61,95	7,6	20	77,95	10,0	20	114,15	20,4	20	140	90 %
AK II	20	98,8	7,4	20	59,13	9,9	20	77,05	11,9	20	119,55	28,3	20	140	80 %
AK III	20	97,9	7,5	20	58,95	10,1	20	77,80	10,8	20	118,60	23,8	20	130	85 %
AK IV	20	98,2	8,2	20	57,13	9,7	20	74,93	13,0	20	104,30	22,8	20	125	70 %
AK V	20	94,2	7,8	20	51,30	12,4	20	66,50	14,7	20	91,25	25,9	20	73	50 %
AK VI	20	93,2	6,8	20	49,95	8,6	20	65,30	10,6	20	91,35	18,8	20	84	50 %
AK VII	21	96,0	7,4	21	46,43	7,4	21	63,43	12,0	21	82,50	22,0	21	60	30 %
AK VIII	21	93,9	5,2	21	43,50	7,4	21	55,95	10,0	21	72,50	22,8	21	74	15 %
AK IX	17	93,0	8,7	17	44,15	11,5	17	59,26	16,5	17	79,30	27,7	17	60	15 %

4.2.2.3. Kontrollgruppe

		n	$\bar{x}$	s
Frauen Altersgruppe 1 (16 - 44 Jahre)	AT III	124	98,40	7,5
	HNA 0,05	124	53,37	11,9
	HNA 0,06	123	71,82	14,6
	HNA 0,07	123	104,12	29,1
	HNA 0,1	123	72[1]	30 %[2]
Frauen Altersgruppe 2 (45 - 94 Jahre)	AT III	102	95,20	8,2
	HNA 0,05	102	48,56	12,1
	HNA 0,06	102	65,92	16,3
	HNA 0,07	101	99,17	29,1
	HNA 0,1	101	50[1]	40 %[2]
Männer Altersgruppe 1 (16 - 44 Jahre)	AT III	80	99,0	7,4
	HNA 0,05	80	59,29	9,4
	HNA 0,06	80	77,08	11,3
	HNA 0,07	80	112,90	23,2
	HNA 0,1	80	125[1]	30 %[2]
Männer Altersgruppe 2 (45 - 94 Jahre)	AT III	99	94,1	7,1
	HNA 0,05	99	46,84	9,9
	HNA 0,06	99	61,94	13,3
	HNA 0,07	99	93,37	22,8
	HNA 0,1	99	60[1]	35 %[2]

1) - Kleinster Wert

2) - > 3 min.

4.2.3. AT III-Werte des Menstruationszyklusses

Untersuchungstag	n	$\bar{x}$	s
0	10	98,2	5,8
2	10	98,3	6,4
5	10	97,5	4,2
7	10	97,8	7,1
11	10	100,2	6,8
13	10	101,4	5,2
15	10	99,3	6,9
17	10	98,8	7,0
19	10	99,1	7,7
21	10	98,1	5,9
23	10	98,5	5,0
25	10	97,9	6,9
27	10	99,1	7,3

4.3. Gravidität

		n	$\bar{x}$	s
I. Trimenon	AT III	20	94,60	6,9
	HNA 0,05	20	46,30	7,2
	HNA 0,06	20	56,05	9,9
	HNA 0,07	20	72,73	11,5
	HNA 0,1	20	102,85	24,6
II. Trimenon	AT III	20	88,90	5,8
	HNA 0,05	20	37,75	9,2
	HNA 0,06	20	50,65	11,8
	HNA 0,07	20	57,75	15,0
	HNA 0,1	20	91,50	28,5
III. Trimenon	AT III	20	91,30	7,4
	HNA 0,05	20	31,40	3,2
	HNA 0,06	20	39,25	5,7
	HNA 0,07	20	49,95	13,4
	HNA 0,1	20	71,50	21,5

4.4.3. Frauen mit OC - Altersklassifikation

		n	$\bar{x}$	s
AK I (16-18 Jahre)	AT III	24	90,30	9,5
	HNA 0,05	24	27,42	5,9
	HNA 0,06	24	39,46	8,3
	HNA 0,07	24	53,50	15,0
	HNA 0,1	24	81,29	28,9
AK II (19-24 Jahre)	AT III	46	90,90	3,2
	HNA 0,05	46	27,59	5,7
	HNA 0,06	46	36,70	7,3
	HNA 0,07	46	47,08	9,9
	HNA 0,1	46	70,57	20,5
AK III (25-34 Jahre)	AT III	65	89,20	9,3
	HNA 0,05	55	23,21	[illegible]
	HNA 0,06	65	36,06	[illegible]
	HNA 0,07	64	47,06	13,2
	HNA 0,1	62	70,73	24,1
AK IV (35-44 Jahre)	AT III	39	[illegible]	10,4
	HNA 0,05	39	[illegible]	6,4
	HNA 0,06	39	31,26	9,7
	HNA 0,07	39	44,31	14,2
	HNA 0,1	38	67,04	23,0
AK V (45-54 Jahre)	AT III	4	88,80	4,4
	HNA 0,05	4	25,85	2,0
	HNA 0,06	4	32,38	5,1
	HNA 0,07	4	42,00	4,3
	HNA 0,1	4	69,25	12,5

4.4.4. Frauen mit OC - Einnahmedauer

		n	$\bar{x}$	s
bis 6 Monate	AT III	39	89,0	8,9
	HNA 0,05	39	27,19	5,3
	HNA 0,06	39	37,35	8,0
	HNA 0,07	39	50,09	13,6
	HNA 0,1	39	72,76	23,6
bis 1 Jahr	AT III	24	90,60	8,7
	HNA 0,05	24	27,58	7,0
	HNA 0,06	24	37,10	8,9
	HNA 0,07	24	48,38	13,5
	HNA 0,1	24	75,21	25,7
bis 3 Jahre	AT III	50	88,50	10,6
	HNA 0,05	50	27,85	8,5
	HNA 0,06	50	36,53	10,3
	HNA 0,07	50	46,80	14,4
	HNA 0,1	50	73,42	26,4
bis 5 Jahre	AT III	31	91,10	9,8
	HNA 0,05	31	27,59	6,0
	HNA 0,06	31	36,29	8,4
	HNA 0,07	31	47,03	12,1
	HNA 0,1	29	70,35	23,2
über 5 Jahre	AT III	34	89,80	7,7
	HNA 0,05	34	26,40	5,8
	HNA 0,06	34	34,25	7,5
	HNA 0,07	33	45,11	9,9
	HNA 0,1	32	64,39	14,8

4.4.5. Frauen mit OC - OC-Art

		n	$\bar{x}$	s
Non - Ovlon	AT III	53	89,0	9,2
	HNA 0,05	53	26,65	6,1
	HNA 0,06	53	35,17	8,9
	HNA 0,07	53	44,96	12,9
	HNA 0,1	51	69,51	23,7
Gravistat	AT III	55	90,0	9,6
	HNA 0,05	55	27,57	7,7
	HNA 0,06	55	36,49	9,2
	HNA 0,07	55	47,67	12,7
	HNA 0,1	54	72,55	22,6
Ovosiston	AT III	25	89,90	9,9
	HNA 0,05	25	28,48	7,4
	HNA 0,06	24	37,54	9,3
	HNA 0,07	24	49,0	15,2
	HNA 0,1	24	73,42	27,6
Sequenz - Ovosiston	AT III	32	87,30	9,0
	HNA 0,05	32	25,25	5,2
	HNA 0,06	32	35,45	7,1
	HNA 0,07	32	48,41	12,1
	HNA 0,1	32	70,45	19,0
Depotsiston	AT III	11	83,90	5,7
	HNA 0,05	11	30,86	6,6
	HNA 0,06	11	39,59	8,4
	HNA 0,07	11	53,59	11,2
	HNA 0,1	11	75,23	10,5
Gravistat 125	AT III	2	89,80	1,8
	HNA 0,05	2	25,00	0
	HNA 0,06	2	35,00	5,7
	HNA 0,07	2	[illegible]	[illegible]
	HNA 0,1	2	61,00	8,5

4.4.6. Frauen mit OC

		n	$\bar{x}$	s
1.Untersuchung	AT III	17	75,9	4,5
	HNA 0,05	17	20,9	2,6
	HNA 0,06	17	26,1	2,7
	HNA 0,07	17	34,9	6,0
	HNA 0,1	17	51,8	9,7
2.Untersuchung	AT III	16	75,03	4,0
	HNA 0,05	16	22,6	3,1
	HNA 0,06	16	27,6	2,6
	HNA 0,07	16	36,3	4,2
	HNA 0,1	16	50,5	9,4
mit Falithrom/ mit OC	AT III	11	103,0	6,3
	HNA 0,05	11	25,0	4,1
	HNA 0,06	11	32,7	6,1
	HNA 0,07	11	42,8	7,7
	HNA 0,1	11	54,5	9,3
ohne Falithrom/ mit OC	AT III	11	82,6	6,2
	HNA 0,05	11	30,0	4,6
	HNA 0,06	11	37,8	5,0
	HNA 0,07	11	48,3	9,6
	HNA 0,1	11	61,5	12,4
ohne Falithrom/ ohne OC	AT III	11	94,1	5,3
	HNA 0,05	11	47,8	5,7
	HNA 0,06	11	50,4	7,1
	HNA 0,07	11	82,5	12,0
	HNA 0,1	11	104,5	15,3

4.4.6.3. Frauen mit OC - TEG

		n	$\bar{x}$	s
2. Untersuchung	r - Zeit	19	9,1	2,2
	k_1 - Zeit	19	4,6	1,6
	k_2 - Zeit	19	26,2	5,1
	max.	19	50,9	5,0
mit Falithrom/ mit OC	r - Zeit	11	13,0	2,8
	k_1 - Zeit	11	12,0	2,7
	k_2 - Zeit	11	43,5	4,0
	max.	11	51,0	3,7
ohne Falithrom/ mit OC	r - Zeit	11	7,0	1,6
	k_1 - Zeit	11	3,6	0,8
	k_2 - Zeit	11	22,9	2,9
	max.	11	50,9	4,9
ohne Falithrom/ ohne OC	r - Zeit	11	8,7	1,8
	k_1 - Zeit	11	5,1	1,9
	k_2 - Zeit	11	26,5	5,5
	max.	11	49,6	5,5

4.4.6.3. Frauen mit OC - Quick/PTT/Thrombinzeit

		n	$\bar{x}$	s
2.Untersuchung	Quick	19	82,1	13,1
	PTT	19	30,7	3,0
	TZ/E	19	14,7	0,5
	TZ	19	14,7	1,0
mit Falithrom/ mit OC	Quick	11	25,0	4,4
	PTT	11	37,6	2,6
	TZ/E	11	14,7	0,3
	TZ	11	16,9	1,1
ohne Falithrom/ mit OC	Quick	11	[illegible]	11,9
	PTT	11	34,0	3,9
	TZ/E	11	14,8	0,3
	TZ	11	15,5	1,4
ohne Falithrom/ ohne OC	Quick	11	88,3	19,1
	PTT	11	35,2	3,0
	TZ/E	11	14,9	0,3
	TZ	11	11,9	1,1

4.5. Frauen mit/ohne OC und mit/ohne Varizen in der EA/FA

	AT III			HNA 0,05			HNA 0,06			HNA 0,07			HNA 0,1		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	kleinster Wert	>3min.
Ohne OC/ohne Varizen :															
AK I	18	97,9	8,1	18	50,61	9,8	18	72,11	9,5	18	97,78	18,5	18	119	55 %
AK II	31	101,1	6,1	31	56,55	12,1	31	74,40	15,5	31	117,84	32,1	31	72	75 %
AK III	24	98,6	7,8	24	53,58	12,1	24	70,85	15,3	24	102,85	30,2	24	84	50 %
AK IV	18	96,6	8,2	18	54,25	11,8	13	69,77	10,0	17	106,15	30,7	17	85	55 %
Ohne OC/mit Varizen :															
AK I	9	98,7	8,2	9	58,94	8,6	9	77,33	10,1	9	109,11	20,4	9	140	95 %
AK II	4	100,4	11,3	4	47,63	6,4	4	63,75	9,8	4	82,75	11,7	4	125	0 %
AK III	6	98,1	8,6	6	51,03	8,9	6	69,25	10,9	6	91,08	16,7	6	115	30 %
AK IV	14	96,1	12,8	14	47,82	16,6	14	55,18	11,5	14	90,04	31,2	14	90	50 %
														$\bar{x}$	s
Mit OC/ohne Varizen :															
AK I	17	90,8	10,3	17	28,35	6,7	17	40,82	10,0	17	56,82	16,5	17	85,71	32,3
AK II	33	91,7	8,5	33	28,39	5,6	33	37,68	7,3	33	48,46	10,0	33	71,11	18,4
AK III	48	89,9	9,9	48	28,57	8,7	48	39,01	11,0	47	49,07	16,0	46	71,35	24,2
AK IV	27	87,2	10,6	27	25,83	7,0	27	35,65	10,6	27	46,96	15,6	26	71,17	24,2
Mit OC/mit Varizen :															
AK I	7	89,4	7,9	7	25,14	2,0	7	36,14	3,9	7	45,43	4,9	7	70,57	15,2
AK II	13	88,8	7,3	13	25,54	5,7	13	34,19	7,0	13	43,58	8,9	13	69,19	25,7
AK III	17	89,0	7,3	17	28,00	6,3	17	36,41	8,3	17	46,53	10,3	16	72,19	28,6
AK IV	12	83,4	8,4	12	23,21	3,5	12	31,13	6,3	12	39,96	9,8	12	58,08	17,7

4.6. Vergleich der Ausgangswerte mit den Werten nach zweimonatiger OC-Einnahme

		n	$\bar{x}$	s
Ausgangswerte	AT III	9	98,2	7,8
	HNA 0,05	9	51,22	10,8
	HNA 0,06	9	70,67	10,6
	HNA 0,07	9	101,56	24,7
	HNA 0,1	9	105	50 %
Werte nach zweimonatiger OC-Einnahme	AT III	9	88,6	6,1
	HNA 0,05	9	27,78	5,0
	HNA 0,06	9	36,39	6,3
	HNA 0,07	9	48,67	8,7
	HNA 0,1	9	64,37	11,3

4.7. Verschiedene Patientengruppen

		n	$\bar{y}$	s
Leberzirrhose	AT III	21	74,30	8,8
	HNA 0,05	24	26,00	5,2
	HNA 0,06	24	33,08	9,1
	HNA 0,07	24	41,08	13,4
	HNA 0,1	24	57,42	24,9
Prostatacarcinom	AT III	18	86,70	15,3
	HNA 0,05	18	29,72	12,7
	HNA 0,06	18	39,22	15,5
	HNA 0,07	18	53,39	20,8
	HNA 0,1	16	77,39	31,8
Thrombose - ohne Therapie	AT III	1	68,50	-
	HNA 0,05	1	16,0	-
	HNA 0,06	1	21,0	-
	HNA 0,07	1	22,0	-
	HNA 0,1	1	27,0	-
	HNA 0,2	1	45,0	-
Thrombose - mit Therapie (4x1 Tabl. Micristin)	AT III	1	83,0	-
	HNA 0,05	1	42,0	-
	HNA 0,06	1	54,0	-
	HNA 0,07	1	67,0	-
	HNA 0,1	1	90,0	-
	HNA 0,2	1	2 min.	-

L I T E R A T U R

Aaro,L.A. und Juergens,I.L. : Thrombophlebitis associated with pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynec.109 (1971) 1128-1136.

Aaro,L.A. und Juergens,I.L. : Thrombophlebitis and pulmo - nary embolism as complications of pregnancy. Med.Clin. North Amer.58 (1974) 829-834.

Abildgaard,U. : Purification of two progressive anti - thrombins of human plasma. Scand.J.Clin.Lab.Invest.19 (1967) 190-195.

Abildgaard,U., Fagerhol,M.K. und Egeberg,O. : Comparison of progressive antithrombin activity and the concen - trations of three thrombin inhibitors in human plasma. Scand.J.Clin.Lab.Invest.26 (1970) 349-354.

Abildgaard,U. : Antithrombin III : Klinik und Methodik. Laboratoriumsblätter27, 120 (1977) 119-126.

Aitken,R.J. : Contraceptive research and development. Brit.med.Bull.35, 2 (1979) 199-204.

Ambrus,J.L., Niswander,K.R., Courey,N.G., Wamsteker,E.F. und Mink,I.B. : Progestational agents and blood coa - gulation. II.Amer.J.Obstet.Gynec.103 (1969) 994-1001.

Amris,C.J. und Starup,J. : The coagulation mechanism in oral contrception. Acta obstet.gynec.scand.46 (1967) 78-91.

Andersen,P. und Godal,H. : The antiheparin effect of α_1-acid glycoprotein probably due to steric hindrance of the heparin-thrombin interaction. Thrombos.Res.15 (1979) 857-868.

Andersson,L.O., Barrowcliffe,T.W., Holmer,E., Johnson,E.A. und Sims,G.E.C. : Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix bound antithrombin III and by gel filtration. Thrombos.Res.9 (1976) 575-583.

Anderton,J.L., Fananapazir,L. und Dawes,J. : Urinary ß-thromboglobulin in essential hypertension. Brit.J.of Haemat.44 (1980) 307-311.

Andrassy,K. : Heparin. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 10, 3 (1981) 96-100.

Andreenko,G.V., Panchenko,V.M., Karabasova,M.A. und Bazgadze,V.M. : Snatschenie syworototschnogo testa po Innerfild w diagnostike predtrombotitscheskogo i trom - botitscheskogo sostojanija u bolnych s raslitschnymi serdetschno-sosudistymi sabolewanijami. Kardiologija28 (1978) 37-42.

Andreenko,G.V., Poljanzewa,L.P. und Poborolskaja,L.W. : Antitrombin III i egorol b klinitscheskoi Patologii. Ter.arch.2 (1980) 141-145.

Ansell,J., Slepchuk,N., Kumar,R., Lopeze,A., Southard,L. und Deykin,D. : Heparin induced thrombocytopenia : a prospective study. Thrombos.and Hemostas.43 (1980) 61-65.

Arkin,C.F. und Hartman,A.S. : The hypercoagulability states. Crit.Rev. in Clin.Lab.Sciences10 (1979) 397-429.

Aurousseau,M.H., d'Angeli,J.L. und Josso,F. : Anti - thrombin III versus prothrombin in livercirrhosis. Haemostas.10 (1981) 104-107.

Babcock,R.B., Dümper,C.W. und Scharfman,W.B. : Heparin induced immune thrombocytopenia. New Engl.J.Med.295 (1976) 237-241.

Baker,L.A., Howells,C.H.L. und O'Brien,J.R. : Changes in the heparin neutralising activity of platelet poor plasma after immunisation. J.of Clin.Path.32 (1979) 1152-1154.

Balázs,M., Gergely,R. und Winkler,G. : Primäres Leber - carcinom nach mehrjähriger Anwendung eines oralen Kontrazeptivums und nach Schwangerschaft. Dt.med.Wschr. 102 (1977) 1472-1474.

Barrowcliffe,T.W., Johnson,E.A. und Thomas,D. : AT III and heparin. Brit.med.Bull.34, 2 (1978) 143-150.

Baum,J.K., Holtz,F., Bookstein,J.J. und Klein,E.W. : Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. Lancet II (1973) 926-929.

Baumgartner,H.R. : Pathophysiologische und experimentelle Grundlagen der Thrombogenese. Schweiz.med.Wschr.104 (1974) 109-113.

Baymann,E., Bachner,U. und Eggeling,B. : Die Blutgerinnung während des normalen Zyklus. Thrombos.and Haemostas.49 (1971) 103-108.

Beller,F.K. : Ovulationshemmer vor Operation absetzen ? Dt.med.Wschr.102 (1977) 911.

Beneke,G. : Gefäßwandalteration unter hormonalen Kontra - zeptiva. Thrombos.and Haemostas.49 (1971) 157-161.

Biggs,R., Denson,K.W.E., Akman,N., Borrett,R. und Hadden,M. : Antithrombin III, antifactor Xa and heparin. Brit.J.of Haemat.19 (1970) 283-305.

Blackard,C.E., Mellinger,G.T. und Gleason,D.F. : Treatment of stage I carcinoma of the prostate : a preliminary report. J.Urol.106 (1971) 729.

Bleyl,H. und Róka,L. : Die Rolle des Heparins bei der Thrombininhibition durch Antithrombin. Folia haemat. (Lpz.) 104 (1977) 719-730.

Boehringer Mannheim - Gerinnungs-Diagnostika, 3-28.

Boehringer Mannheim - Testreport : Test-Combination Antithrombin III. (1981) 3-15.

Bolton,C.H., Hampton,J.R. und Mitchell,J.R.A. : Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma - phospholipids. Lancet I (1968) 1336-1341.

Boston Collaborative Drug Surveillance Programme : Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease and breast tumors. Lancet I (1973) 1399-1404.

Bounameaux,H., Duckert,F., Walter,M. und Bounameaux,J. : The determination of antithrombin III. Comparison of six methods. Effect of oral contraceptive therapy. Thrombos.and Haemostas.39 (1978) 607-615.

Brakman,P. und Astrup,T. : Effects of female hormones used as oral contraceptives, on the fibrinolytic system in blood. Lancet II (1964) 10-12.

Brandt,M., Hofmann,K.-D., Wagner,F. und Koob,P. : Beeinflussung des fibrinstabilisierenden Faktors (Faktor XIII) durch hormonelle Kontrazeption. Zbl. Gynäkol.100 (1978) 1089-1092.

Braunstein,K.M. und Eurenius,K. : Minimal heparin cofactor activity in disseminated intravascular coagulation and cirrhosis. Am.J.Clin.Pathol.66 (1976) 488-494.

Breddin,K. und Scharrer,I. : Thrombozytopenie und Ostrogene. Thrombos.and Haemostas.49 (1971) 273-276.

Breddin,K. : Welche Verfahren haben sich bewährt : Antikoagulantien, Dextrane, Frühmobilisation ? Med.Welt27 (1976) 1238-1241.

Broekman,M.J., Handin,R.I. und Cohen,P. : Distribution of fibrinogen and platelet factors 4 and XIII in subcellular fractions of human platelets. Brit.J.of Haemat.31 (1975) 51-55.

Brozovic,M. : Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis. Brit.med.Bull.33 (1977) 231-238.

Brügmann,E., Göretzlehner,G., Klie,E., Schwager,A. und Maaß,M. : Leberfunktionsuntersuchungen unter dem Einfluß von 4 Sequenzpräparaten. Z.ges.inn.Med.33 (1978) 826-829.

Bull,H., Mackie,I., Brozovic,M. und Woodings,D. : Antithrombin III in patients on long-term oral anticoagulants. J.Clin.Pathol.33 (1980) 1202-1205.

Burrows,A.W., Chavin,S.I. und Hockaday,T.D.R. : Plasma - ß-thromboglobulin concentrations in diabetes mellitus. Lancet I (1978) 235-237.

Byar,D.P. : The Veterans Administration Cooperative Urological Research Groups studies of cancer of the prostate. Cancer32 (1973) 1126-1130.

Carvalho,A.C.A., Vaillancourt,R.A., Cabral,R.B., Lees,R.S. und Colman,R.W. : Coagulation abnormalities in women taking oral contraceptives. JAMA237 (1977) 875-878.

Caspary,E.A. und Peberdy,M. : Oral contraceptives and blood-platelet adhesiveness. Lancet I (1965) 1142.

Cella,G. und Russo,R. : Heparin neutralizing activity and antithrombin III in coronary artery disease. Thrombos.and Haemostas.38 (1977) 696-700.

Cella,G., Zahavi,J., De Haas,H.A. und Kakkar,V.V. : ß-Thromboglobulin, platelet production time and platelet function in vascular disease. Brit.J. Haematol.43 (1979) 127-136.

Chesterman,C.N., Mc Gready,J.R., Doyle,D.J. und Morgan,F.J.: Plasma levels of platelet factor 4 measured by radio - immunoassay. Brit.J.Haematol.40 (1978) 489-500.

Cines,D., Kaywin,P., Bina,M. und Tomaski,A. : Heparin associated thrombocytopenia. New Engl.J.Med.303 (1980) 788-795.

Collaborative group for the study of stroke in young women : Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. New Engl.J.Med.288 (1973) 871-878.

Collins,G.J., Heymann,R.L. und Zajtchuk,R. : Hypercoa - gulability in patients with peripheral vascular disease. Amer.J.Surg.130 (1975) 2-6.

Conard,J., Certin,M., Samama,M. und Opolon,P. : Les troubles de la coagulation au cours des cirrhosis du foie et leur traitment. J.de gastro-entérologie (1975) 188-203.

Conrad,J., Samama,M. und Salomon,Y. : Antithrombin III and the estrogen content of combined estro-progestogen contraceptives. Lancet II (1972) 148.

Cornely,M., Barthels,M. und Henkel,E. : Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten nach Gabe von Reptilase bei gynäko - logischen Standardoperationen. Med.Klinik73 (1978) 760-764.

Damus,P.S., Hicks,M. und Rosenberg,R.D. : Anticoagulant action of heparin. Nature346 (1973) 255-257.

Damus,P.S., Garin,A. und Wallace,G.A. : Immunologic measurement of antithrombin III-heparin cofactor and α_2-macroglobulin in disseminated intravascular coagu - lation and hepatic failure coagulopathy. Thrombos. Res.6 (1975) 27-38.

Davies,T., Fieldhouse,G., und Mc Nicol,G.P. : The effects of therapy with oestriol succinate and ethinyl oestriol on the haemostatic mechanism in post-menopausal women. Thrombos.and Haemostas.35 (1976) 403-414.

Davies,J.A. und Mc Nicol,G.P. : Blood coagulation and thrombosis. Brit.med.Bull.34 (1978) 113-121.

Depperman,D., Andrassy,K., Seelig,H., Ritz,E. und Post,D. : ß-thromboglobulin is elevated in renal failure without thrombosis. Thrombos.Res.17 (1980) 63-69.

Dewar,H.A., Marshall,T., Weightman,D., Prakash,V. und Boon,P.J. : ß-thromboglobulin in antecubital vein blood-the influence of age, sex and blood group. Thrombos.and Haemostas.42 (1979) 1159-1163.

Dimopoulos,J., Kärcher,K.H., Peloschek,P. und Epp,N. : Die Stellung der Megavoltstrahlung im Behandlungs - konzept des Prostatacarcinoms. Z.Urol.u.Nephr.69 (1976) 489-494.

Dobbs,R.M., Barber,J.A., Weigel,J.W. und Bergin,J.E. : Clotting predisposition in carcinoma of the prostate. J.of Urol.123 (1980) 706-709.

Doll,R. und Vessey,M.P. : Evaluation of rare adverse effects of systemic contraceptives. Brit.med.Bull.26 (1970) 33-38.

Dormula,M. und Weißbach,G. : Zur Methodik der Antiheparin- und Heparinmessung. Folia haemat. (Lpz.) 104 (1977) 865-873.

Drill,V.A. : Oral contraceptives and thromboembolic disease. I.Prospective and retrospective studies. J.Amer.med.Ass.219 (1972) 583-592.

Duck,H.-J., Ebeling,K., Wagner,J. und Kühndel,K. : Proteinasen-Inhibitorkapazitäten im Serum während der Einnahme des oralen Kontrazeptivums Ovosiston. Zbl. Gynäkol.95 (1973) 343-348.

Duck,H.-J., Köhler,H. und Fiedler,G. : Die Bestimmung der Serum-Antithrombine zur Erfassung einer plasmatischen Hyperkoagulabilität bei akuten Herz-Kreislauf-Krank - heiten. I.Mitteilung. Z.ges.inn.Med.33 (1978) 242-247.

Duck,H.-J., Köhler,H., Trenckmann,H. und Fiedler,G. : Die Bestimmung der Serum-Antithrombine zur Erfassung einer plasmatischen Hyperkoagulabilität bei akuten Herz-Kreislauf-Krankheiten. II.Mitteilung. Z.ges.inn.Med.34 (1979) 133-138.

Dugdale,M. und Masi,A.T. : Hormonal contraception and thromboembolic disease : Effects of the oral contra - ceptives on hemostatic mechanisms. J.chron.Dis.23 (1971) 775-790.

Dymock,I.W., Tucker,J.S., Woolf,I.L., Poller,L. und Thomson,J.M. : Coagulation studies as a prognostic index in acute liver failure. Brit.J.Haematol.29 (1975) 385-395.

Dzieniszewski,G.P., Kessler,E., Gamstätten,C. und Grönniger,J. : Mesenterialvenenthrombose und orale Ovulationshemmer. Med.Klinik73 (1978) 1627-1632.

Edmondson,H.A., Henderson,B. und Benton,B. : Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. New Engl.J.Med.294 (1976) 470-472.

Egeberg,O. : Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thrombos.Diathes.haemorrh.13 (1965) 516-530.

Eisen,M., Napp,H.E. und Vock,R. : Thrombozytenaggregations - hemmung bei Oestrogen-behandelten Prostatacarcinom - Patienten. Urologe A14 (1975) 132-136.

Elkeles,R.S., Hampton,J.R. und Mitchell,J.R.A. : Effect of estrogens on human platelet behaviour. Lancet II (1968) 315-318.

Fagerhol,M.L. und Abildgaard,U. : Immunological studies on human antithrombin III : Influence of age, sex and use of oral contraceptives on serum concentration. Scand.J. Haematol.7 (1970) 10-17.

Fareed,J., Messmore,H.L. und Bermes,E.W. : New perspectives in coagulation testing. Clin.Chem.26 (1980) 1380-1391.

Feinshtein,F.S., Lagutina,N.J., Tschishowa,A.I., Fedulowa, G.A. und Klimowitsch,L.G. : Sindrom wnutrisosudistogo swertywanija pri ostrom leikose. Problem gematol.3 (1980) 10-12.

Fengler,J.-D., Baumgarten,R. und Roschlau,G. : Leberschäden durch orale Kontrazeptiva. Dt.Ges.wesen33 (1978) 1251-1256.

Frick,P.G. : Gerinnungsstörungen bei Leberzirrhose. Dt.med. Wschr.93 (1968) 1966-1967.

Frick,P.G., Göretzlehner,G. und Frick,U. : Nachweis von fibrinolytischen Spaltprodukten während der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva. Zbl.Gynäkol.97 (1975) 1001-1007.

Fukami,M.H., Niewiarowski,S., Rucinski,B. und Salgani - coff,L. : Subcellular localization of human platelet antiheparin proteins. Thrombos.Res.14 (1979) 433-443.

Gandolfo,G.M., De Angelis,A. und Torresi,M.V. : Deter - mination of antithrombin III activities by different methods in diabetic patients. Haemostas.9 (1980) 15-19.

Gastpar,H. : Maligne Geschwülste und Thrombosen. Med. Welt27 (1976) 1737-1741.

Genz,H.-J. : Indikationen der AT III-Bestimmung in der Gynäkologie. Klinikarzt 10 (1980) 25-26.

Ginsberg,M.H., Taylor,L. und Painter,R.G. : The mechanism of thrombin-induced platelet factor 4 secretion. Blood 55 (1980) 661-668.

Gjesdal,K. und Pepper,D.S. : Half-live of pf4 in plasma and platelets from macaca mulatta. Thrombos.and Haemostas.37 (1977) 73-80.

Glavankova,V., Doychinov,A. und Bachvarova,V. : Soluble fibrin-monomer complexes in normal pregnancy. Zbl. Gynäkol.101 (1979) 1089-1090.

Glusa,E. : Die Bedeutung der Plättchenfunktionen für die Erkennung der Thrombosebereitschaft. Folia haemat. (Lpz.) 102 (1975) 212-219.

Glusa,E. : Hemmung der Blutplättchenfunktionen. Z.ges. inn.Med.34 (1979) 17-22.

Gögler,H., Beger,H.G., Zuschneid,W., Bücherl,E.S. und Vogel,M. : Fokale noduläre Hyperplasie der Leber und orale Kontrazeptiva. Chirurg 49 (1978) 172-179.

Graeff,H., Battis,P., Hafter,R. und Zander,J. : Erfassung der Hyperkoagulabilität bei Frauen unter oralen Kontra - zeptiva. Klin.Wschr.55 (1977) 175-179.

Graeff,H., Hafter,R. und v.Hugo,R. : Akute Blutgerinnungs - störungen in der Geburtshilfe. Med.Welt 29 (1978) 212-216.

Graeff,H., v.Hugo,R., Kuhn,W. und Ludwig,F. : Können Ovulationshemmer bedenkenlos beim postthrombotischen Syndrom eingesetzt werden ? Med.Welt 30 (1979) 507-508.

Green,P.J. : Heparin-thrombin-clotting-time. Lancet I (1975) 799.

Greig,H.B.W. : Oral contraceptives, antithrombin III and fibrinolytic activity in africans. Acta Haematol.58 (1977) 138-144.

Guddat,H.-M., Schnorr,D., Dörner,G., Stahl,F. und Rohde,W. : Erste Erfahrungen mit Äthinylöstradiol - sulfonat (J 96) bei der Therapie des Prostatacarcinoms. Z.Urol.u.Nephr.72 (1979) 153-157.

Hakim,C.A., Elder,M.G. und Hawkins,D.F. : Plasma factor IX levels in patients given hexoestrol or stilboestrol to suppress lactation. Brit.med.J. 4 (1969) 82-84.

Halberstadt,E., Römer,E. und Stein,W. : Plättchenaggregation unter hormonalen Kontrazeptiva. Thrombos.and Haemostas. 49 (1971) 147-152.

Hamann,K.M., Faulhaber,H.-D. und Hamann,B. : Hormonale Kontrazeption und Hypertonie. Z.ärztl.Fortbild.76 (1982) 198-201.

Handin,R., Mc Donough,M. und Lesch,M. : Elevation of platelet factor 4 in acute myocardial infarction : Measurement by radioimmunoassay. J.Lab.Clin.Med.91 (1978) 340-349.

Harenberg,J. : Metabolismus von Heparin. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 10, 3 (1981) 101-105.

Haschen,R.J. : Klinisch-chemische Diagnostik der Leber - zirrhose. Z.ges.inn.Med.32 (1977) 22-28.

Hedner,U. und Nilsson,M. : Antithrombin III in a clinical material. Thrombos.Res.3 (1973) 631-641.

Heinrichs,Ch. : Thromboembolische Erkrankungen und fibrinolytische Therapie. Z.ärztl.Fortbild.72 (1978) 357-365.

Hensen,A. und Loeliger,E.A. : AT III its metabolism and its function in blood coagulation. Thrombos.Diathes. haemorrh.9 (1963) 1-84.

Hiemeyer,V., Diehl,K., Rasche,H. und Schmederer,H. : Ausgewählte Thrombozytenfunktionen unter Verabreichung eines progestinarmen Ovulationshemmers. Thrombos.and Haemostas.49 (1971) 153-155.

Hilden,M., Amris,C.J. und Starup,J.: The haemostatic mechanism in oral contraception. Acta obstet.gynec. scand.46 (1967) 562-571.

Hoffmann,A. und Markwardt,F. : Pharmakologie des Heparins. Z.ges.inn.Med.34 (1979) 3-8.

Holzmann,K. : Östrogene und Gestagene. Münch.Med.Wschr.114 (1972) 217-227.

Howie,P.W., Mallinson,A.C., Prentia,C.R.M., Horne,C.H.W. und Mc Nicol,G.P. : Effect of combined oestrogen-progestogen oral contraceptives, oestrogen and pro - gestogen on anti-plasmin and anti-thrombin activity. Lancet II (1970) 1329-1332.

Hugo,R.von, Hilscher,T. und Graeff,H. : Thromboseprophy - laxe bei Patienten mit gynäkologischen Tumoren während der Bestrahlungsbehandlung durch tägliche Anwendung von 12500 E Calcium Heparin oder 12500 E halbsyntheti - scher Heparinanaloga. Verhandlungsbericht der 25. Tagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut - gerinnungsforschung in München, Februar 1981; F.K.Schattauer Verlag Stuttgart-New York(1981) 407-410.

Inman,W.H.W. und Vessey,M.P. : Investigation of death from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. Brit.med.J.2 (1968) 193-199.

Inman,W.H.W., Vessey,M.P., Westerholm,B. und Engelund,A. : Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the committee on safety of drugs. Brit.med.J.2 (1970) 203-209.

Innerfield,I., Stone,M.L., Mersheimer,W. und Clauss,R.D. : Antithrombosis and heparin antithrombin patterns in pre-thrombosis and thrombosis. Am.J.Clin.Pathol.65 (1976) 384-389.

Jordan,W.M. : Pulmonary embolism. Letter to the editor. Lancet II (1961) 1146-1147.

Kakkar,V.V., Corringa,T., Wessler,S. und Yin,E.T. : Efficacy of low dosis of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery : A double - blind randomised trial. Lancet II (1972) 101-106.

Kakkar,V.V. : Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism. Thrombos.Diathes.haemorrh.33 (1975) 87-96.

Kakkar,V.V., Lawrence,D., Bentley,P.G., De Haas,H.A., Ward,V.P. und Scully,M.F. : A comparative study of low doses of heparin and a heparin analogue in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Thrombos.Res.13 (1978) 111-121.

Kakkar,V.V. : Antithrombin III - Ein wichtiger Para - meter in der Klinischen Chemie ? Aktuelle Diagnostik Sonderdruck. Boehringer Mannheim.

Kaplan,K.L. : ß-Thromboglobulin. Thrombos.and Haemostas. 5 (1980) 153-178.

Kaplan,K.L. und Owen,J. : Plasma levels of ß-thrombo - globulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. Blood 57 (1981) 199-202.

Kaulla,K.N.von und Kaulla,E.von : Thrombin generation in normal subjects and cardiac patients. Circ.Res.14 (1964) 436.

Kaulla,K.N.von und Kaulla,E.von : Antithrombin III and diseases. Am.J.Clin.Pathol.48 (1967) 69-80.

Kaulla,E.von und Kaulla,K.N.von : Oral contraceptives and low AT III activity. Lancet 1 (1970) 36.

Kaulla,E.von, Droegenmueller,W., Aoki,N. und Kaulla,K.N.von : AT III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives. Amer.J.Obstet.Gynec.109 (1971) 868-873.

Kaulla,E.von und Kaulla,K.N.von : Deficiency of AT III activity associated with hereditary thrombosis tendency. J.Med.3 (1972) 349-358.

Kaulla,E.von und Kaulla,K.N.von : Zur gerinnungsmäßigen Erfassung der Thrombosetendenz. Münch.med.Wschr.116 (1974) 1387-1396.

Kaulla,E.von und Kaulla,K.N.von : Über die Rolle von AT III-Aktivität bei Übergerinnungstendenz. Dt.med. Wschr.102 (1977) 496.

Ketterl,R., Haas,S., Fritsche,H.-M., Lechner,F. und Blümel,G. : Veränderungen der Thrombozytenmorphologie und der Thrombozytenfunktion im Verlauf von Hüft-Total - endoprothesenoperationen. Med.Welt 31 (1980) 743-747.

King,P.G., Huang,A.H., Palkuti,H.A. und Farris,V.L. : An evaluation of antithrombin III laboratory tests. Am.J. Clin.Pathol.73 (1980) 537-540.

Kiss,J. : Chemistry of heparin. Thrombos.Diathes.haemorrh. 33 (1975) 20-25.

Klöcking,H.-P. : Die Bedeutung des fibrinolytischen Systems für die Erkennung von Thrombosebereitschaft. Folia haemat. (Lpz.) 102 (1975) 238-247.

Kobayaski,N. und Takeda,Y. : Studies of the effects of estradiol, progesterone, cortisol, thrombophlebitis and typhoid vaccine on synthesis and catabolism of AT III in the dog. Thrombos.and Haemostas.37 (1977) 111-122.

Könn,G. und Schejbal,V. : Pathologie der Lungenarterien - embolie. Med.Klinik 69 (1974) 167-174.

Koppenhagen,K., Wiechmann,A., Frey,E. und Wenig,H.G. : Klinisch-experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihy - droergotermin (DHE). Dt.med.Wschr.102 (1977) 1374-1378.

Krasik,Y.D., Federova,Z.D., Elizarova,A.I., Rozanova,L.M. und Bazhenov,E.L. : Sratschenie produktov degradazii fibrinogena i fibrina w patogenese koagulopatii pri leikosach. Problem.gematol.3 (1980) 13-18.

Kudrjashov,W.A., Liapina,L.A. und Uljanov,A.M. : Regulja - zija shidkogo sostojanija krowi i vaprosy patofisiologii. Problem.gematol.7 (1979) 13-18.

Kuhn,W. : Hämostase und Gestation. Thrombos.and Haemostas. 49 (1971) 51-65.

Kühne,D. : Neuere Ergebnisse bei der Entwicklung und Anwendung der hormonalen Kontrazeption. Dt.Ges.wesen 27 (1972) 488-494.

Kunz,S., Herschlein,H.J., Steichele,D.F. und Kidess,E. : Verhalten physiologischer Inhibitoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. Med.welt 24 (1973) 1266-1269.

Kurachi,K., Fujikawa,K., Schmer,G. und Davie,E.W. : In - hibition of bovine factor IXa and factor Xa by anti - thrombin III. Biochem.15 (1976) 373-377.

Kusnik,B.I. und Patejuk,W.G. : Obstschie svedenija o giper-gipokoaguljazionnom sindrome i ego letschenii. Problem.gematol.7 (1979) 34-38.

Lagutina,N.J. und Fedulova,G.A. : Antitrombin III. Problem.gematol.3 (1982) 42-50.

Lahiri,B., Bagdasarian,A., Mitchell,B., Talamo,R.C., Colman,R.W. und Rosenberg,R.D. : Antithrombin-heparin cofactor : An inhibitor of plasma kallikrein. Arch. Biochem.175 (1976) 737-747.

Lane,D.A.,, Michalski,R., Maureen,E., van Ross und Kakkar,V.V. : Kinetics of cleara from the circulation of man following intra venous in ction. Brit.J.of Haemat.37 (1977) 239-245.

Langkopf,B. und Kaliski,D. : Unsere Erfahrungen mit Koa - gulopathien in der urologischen Praxis. Z.Urol.u.Nephr. 68 (1975) 359-365.

Lasch,H.G. und Heene,D. : Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystems. Internist 9 (1968) 42-48.

Lasch,H.G. : Frühzeitig an die Thrombose mit ihren Ge - fahren denken. Klinikarzt 10 (1980) 3-4.

Lauritzen,Ch. : Die wichtigsten Wirkungen der Östrogene und Gestagene. Therapiewoche 7 (1973) 473-484.

Lechner,K., Thaler,E. und Niessner,H. : Coagulation abnormalities in liver disease. Semin.Thrombos.and Haemostas.04 (1977) 40-56.

Lecompte,F. und Remaud,S.: Influence of pregnancy and oral contraceptives on platelets in relation to coagulation and aggregation. Thrombos.Diathes. haemorrh.29 (1973) 510-517.

Leff,B., Henriksen,R.A. und Owen,W.G. : Effect of oral contraceptive use on platelet prothrombin converting activity. Thrombos.Res.15 (1979) 631-638.

Lent,V. : Die Behandlung des Prostatakarzinoms. Dt.med. Wschr.99 (1974) 1535-1537.

Lie,T.S. : Lebererkrankungen durch hormonelle Kontra - zeptiva. Münch.Med.Wschr.124 (1982) 489-494)

Loew,D. und Vinazzer,H. : Dose-dependent influence of acetylsalicylic acid on platelet functions and plasmatic coagulation factors. Haemostas.5 (1976) 239-249.

Longas,M.O. und Finlay,T.H. : The covalent nature of the human antithrombin III-thrombin bond. Biochem.J.189 (1980) 481-489.

Loo,J.van de und Asbeck,F. : Internistische Kontraindika - tionen der hormonalen Antikonzeption. Thrombos.and Haemostas.49 (1971) 291-298.

Lorrain,J. und Harel,P. : Effects of certain contraceptive hormones on blood coagulation. Fertil.and Steril.23 (1972) 422-427.

Ludlam,C.A., Moore,S., Bolton,A.E., Pepper,D.S. und Cash,J.D. : The release of human platelet specific protein measured by radioimmunoassay. Thrombos.Res.6 (1975) 543-548.

Ludlam,C.A. und Cash,J.D. : Studies on the liberation of ß-thromboglobulin from human platelets in vitro. Brit. J.of Haemat.33 (1976) 239-247.

Ludlam,C.A. : ß-thromboglobulin test. Lancet I (1977) 1311-1312.

Ludlam,C.A. : Evidence for the platelet specifity of ß-thromboglobulin and studies on its plasma concen -, tration in healthy volunteers. Brit.J.of Haemat.41 (1979) 271-278.

Ludwig,H. : Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkom - plikationen. Gynäkologe 2 (1970) 195-215.

Ludwig,H. : Das Thrombophlebitisrisiko bei hormonaler Kontrazeption. Ther.Umsch.28 (1971) 516-529.

Lullies,H. und Trincker,D. : Taschenbuch der Physiologie. G. Fischer Verlag Jena 1974 ; 11.

Lüscher,E.F. und Käser-Glanzmann,R. : Platelet heparin - neutralizing factor. Thrombos.Diathes.haemorrh.33 (1975) 66-72.

Machovich,R., Borsodi,A., Blasko,G. und Orakzai,S.A. : Inactivation of α- and ß-thrombin by AT III, α_2-Macro - globulin and α_1-Proteinase inhibitor. Biochem.J.167 (1977) 393-398.

Mackie,M. Bennett,B., Ogston,D. und Douglas,A.S. : Familial thrombosis : inherited deficiency of AT III. Brit.med.J.1 (1978) 136-138.

Makatsaruja,A.P. und Nesterova,S.G. : Snatschenie opre - delenija antitrombina III pri nekotorych osloshnenijach beremennosti i poslerodovogo perioda. Akuscherstvo i ginekologija 5 (1982) 27-29.

Mamedov,Y.D. und Reich,A.V. : Kompleksnoje primenenie terrilitina, salstschilata natria i geparina v zeljach reguljazii gemostasa. Problemy 5 (1981) 52-55.

Marciniak,E. und Tsukamura,S. : Two progressive inhibitors of factor Xa in human blood. Brit.J.of Haemat.22 (1972) 341-351.

Marciniak,E., Farley,C.H. und Simone,P.A.de : Familial thrombosis due to AT III deficiency. Blood 43 (1974) 219-231.

Marciniak,E. : AT III and heparin inactivation in thrombin involving reactions. Thrombos.and Haemostas.38 (1977) 486-493.

Markwardt,F. : Pathophysiologische und biochemische Aspekte der Thrombosediagnostik. Folia haemat. (Lpz.) 102 (1975) 109-114.

Markwardt,F. : Biochemisch-pharmakologische Grundlagen der antithrombotischen Therapie. Med.akt.3 (1976) 124-127.

Markwardt,F. : Grundlagen der antithrombotischen Therapie. Z.ges.inn.Med.34 (1979) 1-3.

Marx,F.I., Stackler,G., Faul,P. und Schwarm,W. : Gerin - nungsstörungen beim Prostatacarcinom. Urologe A14 (1975) 127-131.

Matsuo,T., Okki,Y., Kondo,S. und Matsuo,O. : Familial antithrombin III deficiency in a japanese family. Thrombos.Res.16 (1979) 815-823.

Matthias,F.R. : Such- und Schnellteste in der Diagnostik von Hämostasestörungen. Internist 17 (1976) 430-435.

Matthias,F.R. und Lasch,H.G. : Interpretation gerinnungs - analytischer Befunde. Med.Welt 30 (1979) 645-649.

Meer,J.van der, Stoepman-van Dalen,E.A. und Jansen,J.M.S. : Antithrombin III deficiency in a dutch family. J.of Clin.Path.26 (1973) 532-538.

Mellinger,G.T. und Vacurg : Treatment and survival of patients with cancer of prostate. Surg.Gynec.Obstet. 124 (1967) 1011-1017.

Mettler,L. und Selchow,B.-M. : Oral contraceptives and platelet function. Thrombos.Diathes.haemorrh.28 (1972) 213-220.

Michalski,R., Lane,D.A. und Kakkar,V.V. : Some effects on platelet function. Brit.J.of Haemat.37 (1977) 247-256.

Mitchell,G.A., Hudson,P.M., Husely,R.M., Pochron,S.P. und Gargiulo,R.J. : Fluorescent substrate assay for antithrombin III. Thrombos.Res.12 (1978) 219-225.

Mölleken,K., Stahl,E. und Bretzke,G. : Morphologische und klinische Leberbefunde nach Einnahme oraler Kontra - zeptiva. Z.ges.inn.Med.34 (1979) 79-81.

Morin,R.I. und Richards,D. : Effect of freezing heparinized plasma on the activated partial thromboplastin time. Am.J.Clin.Pathol.61 (1974) 823-827.

Murano,G., Williams,L., Miller-Andersson,M., Aronson,D.I. und King,C. : Some properties of antithrombin III and its concentration in human plasma. Thrombos.Res.18 (1980) 259-262.

Nagy,I., Losonczy,H., Hergert,K. und Szilágyi,C. : Neue Aspekte der Heparintherapie. Folia haemat. (Lpz.) 104 (1977) 751-760.

Nath,N., Lowery,G.T. und Niewiarowski,S. : Antigenic and antiheparin properties of human platelet factor 4. Blood 45 (1975) 537-550.

Niewiarowski,S., Walz,D.A., James,P., Rucinski,B. und Kueppers,F. : Identification and seperation of secreted platelet proteins by isoelectric focusing. Evidence that low-affinity platelet factor 4 is converted to ß-thromboglobulin by limited proteolysis. Blood 55 (1980) 453-456.

Nilsson,I.M. und Kullander,S. : Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens. Acta obstet.gynec. scand.46 (1967) 286-303.

O'Brien,J.R. : AT III and heparin clotting times in thrombosis and atherosclerosis. Thrombos.and Haemostas. 32 (1974) 116-123.

O'Brien,J.R., Etherington,M.D., Jamieson,S., Lawford,P., Lincoln,S.V. und Alkjaersig,N.J. : Blood changes in atherosclerosis and long after myocardial infarction and venous thrombosis. Thrombos.and Haemostas.34 (1975) 483-497.

O'Brien,J.R. : Heparin-thrombin clotting time. Lancet 1 (1976) 209.

O'Brien,J.R. und Etherington,M.D. : Effect of heparin and warfarin on AT III. Lancet II (1977) 1232.

Ødegard,O.R., Fagerhol,M.K. und Lie,M. : Heparin cofactor activity and AT III concentration in plasma related to age and sex. Scand.J.Haematol.17 (1976) 258-275.

Ødegard,O.R. und Abildgaard,U. : Antifactor Xa activity in thrombophilia. Scand.J.Haematol.18 (1977) 86-90.

Pálos,L.A. : The progressive antithrombin. Haematol.8 (1974) 455-459.

Pansold,E., Fischer,I. und Pfeifer,K. : Cholestatischer Ikterus nach Einnahme von Ovulationshemmern. Dt.Ges. - wesen 29 (1974) 470-475.

Peterson,R.A., Krull,P.E., Finley,P. und Ettinger,M.G. : Changes in AT III and plasminogen induced by oral contraceptives. Am.J.Clin.Pathol.53 (1970) 468-473.

Poller,L., Priest,C.N. und Thomson.J.M. : Platelet aggregation during oral contraception. Brit.med.J.4 (1969) 273-274.

Poller,L., Thomson,J.M., Thomas,W. und Wray,C. : Blood clotting and platelet aggregation during oral pro - gestogen contraception : a follow-up study. Brit.med.J. 1 (1971) 705-707.

Poller,L., Thomson,J.M. und Coope,J. : Conjugated equine oestrogens and blood clotting : a follow-up report. Brit.med.J.1 (1977) 935-936.

Poller,L. und Path,F.R.C. : Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. Brit.med.Bull.34 (1978) 151-156.

Popov-Cenic,S. : Medikamentöse Thromboseprophylaxe. Med.Klinik 71 (1976) 1221-1234.

Popper,H. : Durch Umweltfaktoren verursachte Lebertumoren. Internist 18 (1977) 182-187.

Preston,F.E., Ward,J.D., Marcola,B.H., Porter,N.R., Innerley,W.R. und O'Malley,B.C. : Elevated thrombo - globulin levels and circulating microangiopathy. Lancet I (1978) 238-239.

Rake,M.O., Flute,P.T., Pannell,G. und Williams,R. : Intra - vascular coagulation in acute hepatic necrosis. Lancet I (1970) 533-537.

Ramsay,D.M. : Thromboembolism in pregnancy. Obstet. and Gynec.45 (1975) 129-132.

Raper,C.G.L. und Love,H. : Heparin-neutralizing activity total progressive AT and the ethanol gel test in acute chest pain. Thrombos.and Haemostas.39 (1978) 418-422.

Rasenack,U., Grim,M. und Liehr,H. : Klinische Probleme bei benignen Lebertumoren. Med.Klinik 73 (1978) 651-658.

Rasi,V. : ß-thromboglobulin in plasma; false high values caused by platelet enrichment of the top layer of plasma during centrifugation. Thrombos.Res.15 (1979) 543-552.

Richter,M. und Markwardt,F. : Pharmakologie der oralen Antikoagulantien. Z.ges.inn.Med.34 (1979) 8-17.

Roberts,H.R. und Cederbaum,A.I. : The liver physiology and disease. Gastroenterology 63 (1972) 297-320.

Róka,L. und Bleyl,H. : Die Rolle von Antithrombin bei gestörter Hämostase. Folia haemat. (Lpz.) 104 (1977) 707-718.

Róka,L. : Pathophysiologie venöser Thrombosen. Klinik - arzt 10 (1980) 5-10.

Roschlau,G. : Leberveränderungen durch Kontrazeptiva. Dt.Ges.wesen 32 (1977) 2271-2274.

Roschlau,G. : Leberveränderungen durch hormonale Kontrazeptiva. Med.akt.9 (1981) 392-393.

Rosenberg,R.D. und Damus,P.S. : The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. J.Biol.Chem.248 (1973) 6490-6505.

Rosenberg,R.D. : The effect of heparin on factor XIa and plasmin. Thrombos.and Haemostas.33 (1974) 51-62.

Rucinski,B., Niewiarowski,H. und James,P. : Antiheparin proteins secreted by human platelets. Purification, characterisation and radioimmunoassay. Blood 53 (1979) 47-62.

Ryo,R., Proffitt,R.T., Poger,M.E., O'Bear,R. und Deuel,T. : Platelet factor 4 antigen in megakaryocytes. Thrombos. Res.17 (1980) 645-652.

Sack,G.H., Levin,J. und Bell,W.R. : Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. Medicine 56 (1977) 1-36.

Sagar,S., Stamatakis,J.D., Thomas,D.P. und Kakkar,V.V. : Oral contraceptives, antithrombin III activity and postoperative deep-vein thrombosis. Lancet I (1976) 509-511.

Sas,G., Blaskó,G., Bánhegyi,D., Jákó,J. und Pálos,L.A. : Abnormal antithrombin III (AT III Budapest) as a cause of a familial thrombophilia. Thrombos.Diathes. haemorrh.32 (1974) 105-115.

Sas,G., Pepper,D.S. und Cash,J.D. : Plasma and serum antithrombin III : Differentiation by crossed immuno - electrophoresis. Thrombos.Res.6 (1975) 87-91.

Schander,K. und Plotz,E.J. : Hormonale Kontrazeption und Gerinnungsstörungen. Med.Klinik 69 (1974) 265-271.

Schaps,D., Hempelmann,G. und Pichlmayr,R. : Zur orthotopen Lebertransplantation aus anaesthesiologischer Sicht. Anaesthesist 27 (1978) 405-415.

Schmitz-Huebner,U., Balleisen,L., Asbeck,F. und Loo, J.van de : In vivo studies on the inhibition of coagulation by fractionated heparin and by a heparin - analogue. Thrombos.and Haemostas. 46 (1981) 612-616.

Schneider,H.J., Rieckert,H., Brecht,K., Steichele,D.F. und Herschlein,H.J. : Das Verhalten des venösen Gefäßtonus, des orthostatischen Regulationsvermögens und des Gerinnungspotentials unter dem Einfluß eines Ovulationshemmers. Arch.Gynäk.209 (1970) 96.

Schöndorf,T.H. : Wert physikalischer und medikamentöser Maßnahmen. Klinikarzt 10 (1980) 11-20.

Schramm,T., Ebeling,K. und Heise,L. : Orale Kontrazeptiva und Tumorrisiko. Med.akt.7 (1981) 298-299.

Schütz,J. und Schütz,J. : Der zuverlässige Laborbefund - kein isoliertes Laborproblem. Z.ärztl.Fortbild.73 (1979) 877-880.

Schwarzenecker,K. und Hansche,N. : Die Antithrombin - aktivitat und heparinneutralisierende Aktivität des Serums bei Frauen mit und ohne hormonale Antikonzep - tiva. Diplomarbeit 1977 Berlin

Schwick,H.G., Trobisch,H. und Heimburger,N. : Leistungs - fähigkeit und Grenzen immunologischer Methoden in der Gerinnungsdiagnostik. Internist 14 (1973) 160-169.

Sear,C.H.I. und Poller,L. : Antiheparin activity of human serum and platelet factor 4. Thrombos.Diathes. haemorrh.30 (1973) 93-105.

Seegers,W.H. : AT III theory and clinical applications. Am.J.Clin.Pathol.69 (1978) 367-374.

Shapiro,M.E., Rodvien,R., Bauer,K.A. und Salzman,E.W. : Acute aortic thrombosis in antithrombin III deficiency. JAMA 245 (1981) 1759-1761.

Spanuth,E. : Die Bedeutung von Antithrombin III- und Heparin-Bestimmung für die Thromboseprophylaxe. Therapiewoche 30 (1980)

Stathakis,N.E., Papayannis,A.G., Antonopoulds,M. und Gardikas,C. : Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency in a greek family. Acta haemat.57 (1977) 47-54.

Stead,N., Kaplan,A.P. und Rosenberg,R.D. : Inhibition of activated factor XII by antithrombin-heparin cofactor. J.Biol.Chem.251 (1976) 6481- 6488.

Steele,P. und Rainwater,J. : Relationship of plasma anti - heparin activity and platelet survival time in coro - nary disease. Amer.Heart J.99 (19[illegible]) 43[illegible]-442.

Stepanauskiene,M., Egger,E. und Heine,H. : Kraujo serumo antithrombininio ir heparina neutralizuojancio aktyvumo kitimai kaip polinkio hiperkoaguliacijai laipsnio matas moterims, vartojancioms antikonceptines priemones. Sveikatos apsauga 10 (1979) 33-39.

Stolle,D. und Strohmeyer,G. : Such- und Schnellteste bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Internist 17 (1976) 461-465.

Stürzebecher,J. : Untersuchungen zur Reaktionsweise des Heparins. Folia haemat. (Lpz.) 104 (1977) 731-739.

Teien,A.N. und Bjornson,J. : Heparin elimination in uraemic patients on haemo-dialysis. Scand.J.Haematol. 17 (1976) 29-35.

Thaler,E. : DIC : Antithrombin III und Heparin. Folia haemat. (Lpz.) 104 (1977) 740-750.

Thaler,E. : Antithrombin III, Physiologie und klinische Bedeutung. Die gelben Hefte (Behring-werke) XIX, (1979) 145-154.

Thomas,D.P., Michalski,R., Lane,D.A., Johnson,E.A. und Kakkar,V.V. : A heparin analogue with specific action on AT III. Lancet I (1977) 120-122.

Thomas,D.P., Barrowcliffe,R.W., Merton,R.E., Stocks,J., Dawes,J. und Pepper,D.S. : In vivo release of anti-Xa clotting activity by a heparin analogue. Thrombos.Res. 17 (1980) 831-840.

Thomas,D.P. : Heparin. Clinics in Haematol.10 (1981) 443-458.

Tran,T.H., Bondeli,C., Marbet,G.A. und Duckert,F. : Reactivity of a hereditary abnormal antithrombin III fraction in the inhibition of thrombin and factor Xa. Thrombos.and Haemostas.44 (1980) 92-95.

VACURG, Bailar,J.C. und Byar,D.P. : Estrogen treatment for cancer of the prostate. Cancer 26 (1970) 257-261.

Vessey,M.P. und Doll,R. : Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Brit.med.J.2 (1968) 199-205.

Vessey,M.P. und Doll,R. : Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease : a further report. Brit.med.J.2 (1969) 651-657.

Vessey,M.P., Doll,R., Fairbairn,A.S. und Glober,G. : Postoperative thromboembolism and use of oral contra - ceptives. Brit.med.J.3 (1970) 123-126.

Vessey,M.P. und Inman,W.H.W. : Speculations about mortality trends from venous thromboembolic disease in England and Wales and their relation to the pattern of oral contraceptive usage. J.Obstet.Gynaec.Brit. Cwlth.80 (1973) 562-566.

Vinazzer,H. : Neue Methoden zur Früherkennung thrombo - embolischer Erkrankungen. Folia haemat. (Lpz.) 102 (1975) 130-139.

Vinazzer,H. : Photometric assay of platelet factor 4 with a chromogenic substrate. Haemostas.6 (1977) 283

Vinazzer,H. : Gerinnungsphysiologie und Methoden im Blutgerinnungslaboratorium. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart/New York 1979.

Vogel,R. und Trautschold,I. : Natürliche Proteinasen - Inhibitoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966.

Vogel,C.N., Kingdon,H.A. und Lundblad,R.L. : Correlation of in vivo and in vitro inhibition of thrombin by plasma inhibitors. J.Lab.clin.Med.93 (1979) 661-673.

Walsh,P.N., Biggs,R. und Gagnatelli,G. : Platelet antiheparin activity. Assay based on factor Xa in - activation by heparin and antifactor Xa. Brit.J. Haemat.26 (1974) 405

Weiner,C.P. und Brandt,J. : Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. Obstet.and Gynecol.56 (1980) 601-603.

Wenderlein,B. : Hormonale Kontrazeption bei Jugendlichen ? Münch.Med.Wschr.120 (1978) 1173-1204.

Wessler,S. : Small doses of heparin and a new concept of hypercoagulability. Thrombos.Diathes.haemorrh.33 (1974) 81-86.

Wessler,S. : Mini-dose heparin. Thrombos.Diathes.haemorrh. 34 (1975) 718

Wessler,S., Gitel,S.N., Wan,L.S. und Pasternack,B.S. : Estrogen-containing oral contraceptive agents : a basis for their thrombogenicity. JAMA 236 (1976) 2179-2182.

Williams,L. und Murano,G. : Human antithrombin III heterogeneity. Blood 57 (1981) 229-232.

Witt,I. : Neue Methoden der Gerinnungsanalyse mit chromo - genen Substraten. J.Clin.Chem.Clin.Biochem.15 (1977) 239-244.

Witt,I. : Amidolytische AT III- und Heparinbestimmung. Klinikarzt 9 (1980) 779-780.

Ygge,J., Brody,S., Korsan-Bengtsen,K. und Nilsson,L. : Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives. Amer.J.Obstet. Gynec.104 (1969) 87-98.

Yin,E.T., Wessler,S. und Stoll,P.J. : Identity of plasma activated factor X inhibitor with AT III and heparin cofactor. J.Biol.Chem.246 (1971) 3712-3719.

Yin,E.T. : Effect of heparin on the neutralization of factor Xa and thrombin by the plasma alpha-2-globulin inhibitor. Thrombos.Diathes.haemorrh.34 (1975) 43-50.

Zahavi,J., Cella,G., Dubiel,M. und Kakkar,V.V. : The variability of plasma ß-thromboglobulin in healthy individuals. Thrombos.and Haemostas.40 (1978) 565-567.

Zahavi,J., Jones,N.A.G., Seyton,J., Dubiel,M. und Kakkar,V.V. : Enhanced in vivo platelet release reaction in old healthy individuals. Thrombos.Res.17 (1980) 329-336.

Ziegler,H-K. : Lungenembolie aus der Sicht des Pathologen. Med.Klinik 72 (1977) 1063-1070.

Zöller, Schott und Gross : Hämostatische Funktion bei Diabetis mellitus und Hyperlipoproteinämie. Med.Klinik 49 (1978) 1715-1746.

Zuck,F.T., Bergin,J.J., Raymond,J.M. und Dwyre,W.R. : Implications of depressed antithrombin III-activity associated with oral contraceptives. Surg.Gynec.Obstet. 133 (1971) 609-612.

Zuck,F.T. und Bergin,J.J. : Thrombotic predisposition associated with oral contraceptives. Obstet.Gynec.41 (1973) 427-435.

T H E S E N

1. Die Hemmung der aktiven Gerinnungsfaktoren trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung des Blutflüssigseins bei und ist somit ein biochemischer Schutz vor Thrombosen.

2. Das physiologische Plasmaprotein AT III ist der Hauptinhibitor des Thrombins mit einer Kapazität von 50 - 70 % der gesamten Antithrombinaktivität. Durch AT III werden auch andere Serinproteasen, wie Faktor XIIa, XIa, Xa, IXa und VIIa gehemmt. Durch den Zusatz von Heparin wird die Inhibitorreaktion beschleunigt.

3. Der AT III-Spiegel im Plasma schwankt, als Ausdruck einer genetischen Determinierung, nur wenig um ein individuelles Niveau.

4. Heparin beeinflußt auf Grund seiner polyanionischen Natur neben der Blutgerinnung auch die Fibrinolyse, die Plättchen- und Endothelzellfunktion, sowie den Fettstoffwechsel. Die niedermolekularen Heparin - komponenten greifen stärker in die Vorphase der Gerinnung ein - die höhermolekularen wirken vorzugs - weise hemmend auf Thrombin. Für seinen antikoagu - latorischen Effekt benötigt es jedoch einen plasma - tischen Cofaktor, der mit dem AT III identisch ist.

5. Mit der HNA wird die Eigenschaft des Blutserums gemessen, die die Gerinnungszeit in Anwesenheit von Heparin und Thrombin nach Zusatz von Fibrinogen bestimmt. Die Antiheparinaktivität scheint die Summe der HNA von plättchenspezifischen Proteinen, wie Pf4, low affinitivem Pf4 und ß-TG sowie anderen unspezifischen Serumproteinen zu sein.

6. Während die Lagerung des Serums bei -20°C und in flüssigem Stickstoff über 6 Monate ohne Aktivitäts - verlust möglich ist, muß Serum nach einmaligem Ein - frieren und Auftauen verbraucht werden.

7. Frauen mit OC haben gegenüber ihrer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe eine signifikant verminderte AT III-Aktivität und erhöhte HNA.
Eine zusätzliche Applikation von Falithrom steigert den AT III-Spiegel bis zur Normalisierung, ohne die HNA zu beeinflussen.

8. Verminderte AT III-Aktivitäten und erhöhte HNA weisen auch Schwangere im II. und III. Trimenon, sowie Patienten mit Prostatacarcinom unter Östrogen - therapie und Patienten mit Leberzirrhose auf.

9. Bei Thrombose findet man stark verminderte AT III- und erheblich gesteigerte HNA-Werte. Unter Micristin-Therapie war die HNA normal, der AT III-Spiegel jedoch vermindert.

10. Es wird die Hypothese aufgestellt, daß die Test - kombination - Bestimmung der AT III- und heparin - neutralisierenden Aktivität - für Risikogruppen zur Feststellung der Hyperkoagulabilitätsneigung geeignet ist.

D A N K S A G U N G

Wir bedanken uns hiermit bei Herrn MR Prof. Dr.sc.med. H.Heine, Direktor des Zentralinstitutes für Herz- und Kreislauf-Regulationsforschung der Akademie der Wissenschaften der DDR, für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Außerdem gilt unser Dank Frau OA Dr.med. M.Stepa - nauskas für die ständige Beratung sowie die großzügige Überlassung von Laborarbeitsplätzen.

Insbesondere danken wir Frau Prof. Dr.sc.med. Weissbach-Rieger für die bereitwillige Unterstützung bei unseren Untersuchungen und für die langfristige Möglichkeit zur Arbeit in der Poliklinik der Universitäts-Frauenklinik des Bereiches Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin, sowie Frau Röhn, als Leiterin des Gerinnungsphysiologischen Labors in der Frauenklinik, für die Betreuung der Patienten, die auf Antikoagulantien eingestellt worden waren.